Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.

+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.

+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.

+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.

Digitized by Google

MEDICAL SCHOOL
LIBRARY

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

VIERTER BAND.

MIT 27 TAFELN, 14 ABBILDUNGEN UND 38 CURVEN IM TEXT.

BERLIN 1907.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Digitized by Google

Digitized by Google

Inhalt.

Heft 1: Ausgegeben am 16. März 1907.

Seite

I. Aus dem pathol.-chem. Laboratorium der k. k. Krankenanstalt „Rudolf-Stiftung“ in Wien. Ueber den Ort des beginnenden Eiweiss-Abbaues im gefütterten und hungernden Organismus. Von Dr. Ernst Freund. (Mit 1 Abbildung im Text.) 1

II. Aus der Tübinger med. Klinik. Ueber die Vasomotoren des Gehirns. Untersuchungen an Thier und Mensch. Von Dr. Otfried Müller und Richard Siebeck. (Hierzu Tafel I—IV.) 57

III. Aus dem pharmakologischen Institut in Wien. Studien über das Habuschlangengift. Von Tomotaro Ishizaka (Japan). (Hierzu Tafel V.) 88

IV. Aus dem Laboratorium der inneren Abtheilung des städtischen Krankenhauses Altona. Die Beziehungen des Glykokolls zur Harnsäure. Von Dr. med. L. Hirschstein (Hamburg). (Mit 8 Curven im Text.) . 118

V. Ueber Blutdruckmessung und ihre Bedeutung nebst Beiträgen zur functionellen Herzdiagnostik. Von Privatdocent Dr. Egmont Münzer. (Mit 6 Abbildungen im Text.) 134

VI. Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie in Lemberg. Blutveränderungen bei thermischen Einflüssen. Von Privatdocent Dr. E. Biernacki und Assistent Dr. Th. Holobut . . . 163

VII. Aus dem Institut für specielle Pathologie der k. Universität Pavia. Zur Kenntniss der Adams-Stokes'schen Krankheit. Von Dr. M. Ascoli. (Hierzu Tafel VI—VII.) 185

VIII. Zur operativen Behandlung gewisser Lungenkrankheiten (Emphysem und Tuberculose). Von Ludwig Hofbauer (Wien). (Mit 4 Abbildungen im Text.) 198

IX. Bemerkungen zu dem obigen Artikel. Von W. A. Freund 215

X. Aus der medicinischen Klinik der Universität Marburg a. L. Ein Beitrag zur Functionsprüfung der Arterien. Von Ernst Bröking. (Mit 9 Curven im Text.) 220

XI. Die Jodbestimmung im Harn nach Kellermann. Eine sachliche Antwort auf die Angriffe des Herrn Dr. phil. M. Krause. Von G. Wesenberg (Elberfeld) 239

XII. Ueber eine reflectorische Beziehung zwischen Lungenbewegung und Herzthätigkeit. Von Dr. H. Brat. (Hierzu Tafel VIII—IX.) . . . 244

XIII. Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag. Ueber atypische Grössenverhältnisse der Extrasystole am Säugethierherzen. Von Dr. J. Rihl. (Hierzu Tafel X—XIII.) 255

XIV. Bücheranzeige 270

Digitized by Google

Heft 2: Ausgegeben am 31. Juli 1907.

Seite

XV. Aus dem kgl. Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin. Ueber die Beziehungen des Serums zu gewissen Nährstoffen (Glykogen, Albumosen, Pepton). Von Geh. Med.-Rath Prof. Dr. A. Wassermann und Dr. Julius Citron. (Mit 6 Curven im Text.) 274

XVI. Aus dem Institut für allgem. Pathologie in Moskau. Experimentelle Untersuchungen über Herzarhythmie. Von Dr. D. Pletnew. (Hierzu Tafel XIV.) 321

XVII. Aus dem Karolinen-Kinderspitale in Wien. Zur Chemie der Cerebrospinalflüssigkeit. Von Dr. Heinrich Lehndorff und Dr. Arnold Baumgarten 330

XVIII. Aus der II. med. Abtheilung u. dem chem.-pathol. Laboratorium des k. k. Rudolfspitals in Wien. Functionelle Prüfung der normalen und pathologischen Leber. Von Dr. K. Glaessner 336

XIX. Aus der I. inneren Abtheilung des Friedrichstädter Krankenhauses in Dresden. Ueber die Ausnützung der Nahrung während des Gebrauches von Marienbader Kreuz- und Ferdinandsbrunnen. Von Dr. R. Kolb 353

XX. Aus der med. Klinik in Graz. Ueber die durch Adrenalininjectionen an Kaninchen hervorgerufenen Gefässveränderungen und deren experimentelle Beeinflussung. Von Dr. Fritz Falk 360

XXI. Aus dem physiol. Institut in Berlin. Ueber die Einwirkung des Kamphers auf das Herzflimmern. Von Prof. Dr. Felix Klemperer (Berlin) . 389

XXII. Aus der Klinik Chrobak (Wien). Ueber den Uebergang von Arzneistoffen in die Frauenmilch. Von Dr. Constantin J. Bucura . . 398

XXIII. Aus der II. med. Klinik zu Berlin. Die Substituirung des Chlors durch Brom im thierischen Körper. Von M. Bönniger 414

XXIV. Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der kgl. Universität Berlin. Zur Bilanz des Stoffwechsels bei Sclerodermie. Von Dr. med. Hermann Jastrowitz 419

XXV. Aus der II. med. Universitätsklinik zu Berlin u. der inneren Abtheilung des Charlottenburger Krankenhauses Westend. Ablauf des Nucleinstoffwechsels in menschlichen Organen. Von Alfred Schittenhelm und Julius Schmid 424

XXVI. Aus der II. med. Universitätsklinik Berlin u. der inneren Abtheilung des Charlottenburger Krankenhauses Westend. Ablauf des Nucleinstoffwechsels in der Schweineleber. Von Alfred Schittenhelm und Julius Schmid 432

XXVII. Aus der II. med. Universitätsklinik Berlin. Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. I. Mittheil. Von Th. Brugsch u. Alfr. Schittenhelm 438

XXVIII. Aus der II. med. Klinik d. Universität Berlin. Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. II. Mittheil. Von Th. Brugsch u. Alfr. Schittenhelm 446

XXIX. Aus der kgl. Universitätskinderklinik in München. Ueber hämolytische Substanzen der Milch. Von Prof. Dr. M. Pfaundler u. Privatdocent Dr. E. Moro 451

XXX. Aus dem k. hygien. Institute u. der k. Univ.-Kinderklinik in München. Ueber das bakteriolytische Alexin der Milch. Von Privatdocent Dr. Ernst Moro 470

XXXI. Aus der II. med. Universitätsklinik in Berlin. Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. III. Mittheil. Von Th. Brugsch u. Alfr. Schittenhelm. (Mit 15 Curven im Text.) 480

XXXII. Aus der II. med. Universitätsklinik in Berlin. Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. IV. Mittheil. Von Th. Brugsch u. Alfr. Schittenhelm 532

Digitized by Google

Seite

XXXIII. Aus der II. med. Universitätsklinik in Berlin. Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. V. Mittheil. Von Th. Brugsch u. Alfr. Schittenhelm 538

XXXIV. Aus der II. med. Universitätsklinik in Berlin. Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. VI. Mittheil. Von Th. Brugsch u. Alfr. Schittenhelm 551

XXXV. Bemerkung zu der Arbeit von L. Hirschstein: Die Beziehungen des Glykokolls zur Harnsäure. Von Priv.-Doc. Dr. Franz Samuely . . 558

XXXVI. Aus der II. med. Klinik in Berlin. Ein Stoffwechselversuch bei Urannephritis am Hunde. Von Dr. W. Siegel 561

XXXVII. Aus dem Laboratorium d. hydrotherapeutischen Anstalt d. Universität Berlin. Ueber Immunisirungs- und Behandlungsversuche bei Trypanosomenkrankheiten. Zusammenfassender Bericht von Dr. Hans Weber 576

Heft 3: Ausgegeben am 21. December 1907.

XXXVIII. Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien. Ueber die Wirkung des Giftes der El Tor-Vibrionen. Von Privatdocent Dr. C. Jul. Rothberger. (Hierzu Tafel XV.) . . . 627

XXXIX. Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien. Ueber die Wirkung des Physostigmins auf das Warmblüterherz. Von Privatdocent Dr. Heinrich Winterberg. (Hierzu Tafel XVI—XVIII.) 636

XL. Aus dem pathologischen Institut der med. Akademie zu Osaka, Japan. Ueber die toxischen und hämolytischen Wirkungen der Organautolysate. Von Y. Fukuhara 658

XLI. Aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität Prag. Erfahrungen über das Erepsin. Von med. cand. Else Raubitschek. 675

XLII. Aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität in Prag. Ueber experimentell erzeugten Pulsus alternans. Von Cand. med. Emil Starkenstein. (Hierzu Tafel XIX.) 681

XLIII. Aus der Tübinger medicinischen Klinik. Tachographische Untersuchungen über die Wirkungsweise kohlensäurehaltiger Soolbäder. Von Boris Liwschitz. (Hierzu Tafel XX.) 693

XLIV. Aus der medicinischen Poliklinik zu Marburg. Experimentelle Untersuchungen über die hemmende Wirkung inactivirter Sera. Von Cand. med. Eva Hoffmann 704

XLV. Aus dem I. Chemischen Institute der Universität Berlin. Vergleichende Untersuchung über die Ausscheidung von Jod bei Verabreichung von Jodkali und von Sajodin. Von Emil Abderhalden und Karl Kautzsch 716

XLVI. Aus der II. med. Klinik (Berlin). Ueber den Stoff- und Energieumsatz bei Fieber, Myxödem und Morbus Basedowii. Von Privatdocent Dr. med. et phil. A. Steyrer. (Mit 1 Abbildung im Text.) 720

XLVII. Aus der inneren Abtheilung des städtischen Krankenhauses zu Stettin. Ueber Verdauungslipämie. Von Prof. Dr. E. Neisser und Dr. med. H. Braeuning. (Hierzu Tafel XXI—XXIII.) 747

XLVIII. Aus der II. medicinischen Klinik der Königl. Charité in Berlin. Zur Frage der Herkunft der endogenen Harnsäure und ihrer Beziehung zur Verdauung. Von Th. Brugsch und A. Schittenhelm . . . 761

XLIX. Aus der II. medicinischen Klinik der Königl. Charité in Berlin. Die Amöben-Enteritis und ihre Beziehungen zur Dysenterie. Von Privatdocent Stabsarzt Dr. Jürgens. (Hierzu Tafel XXIV—XXVII.) . . 769

Digitized by Google

Seite

L. Aus der II. medicinischen Klinik der Königl. Charité in Berlin. Das hämolytische Hemmungsphänomen bei Phosphorvergiftung und anderen pathologischen Processen. Von Dr. G. von Bergmann und Dr. E. Savini 817

LI. Aus der II. medicinischen Klinik und dem hygienischen Institut der Universität Berlin. Weitere Untersuchungen über parenteralen Eiweissstoffwechsel, Immunität und Ueberempfindlichkeit. Von Dr. Ulrich Friedemann und Dr. S. Isaac 830

LII. Aus dem Thierphysiologischen Institut der Berliner landwirtschaftl. Hochschule. Ein neuer Apparat zur Bestimmung des Sauerstoffgehaltes und der Kohlenoxydcapacität des Blutes. Von Dr. Johann Plesch. (Mit 2 Abbildungen im Text.) 867

LIII. Aus dem Carolinen-Kinderspitale in Wien. Subcutane Injectionen von Kuhpockenvaccine. Von Privatdocent Dr. Wilhelm Knoepfelmacher 880

LIV. Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin. Untersuchungen über den Diabetes melitus. Von Privatdocent Dr. L. Mohr 910

LV. Ueber die Ausscheidung von Alanin durch den Harn. Entgegnung auf die gleichlautende Arbeit von Dr. Siegfried Oppenheimer. Von Theodor Brugsch und Rahel Hirsch 947

Digitized by Google

I.

Aus dem pathol.-chem. Laboratorium der k. k. Krankenanstalt „Rudolf-Stiftung“ in Wien.

Ueber den Ort des beginnenden Eiweiss-Abbaues im gefütterten und hungernden Organismus.

Von

Dr. **Ernst Freund.**

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Die nachstehenden Mittheilungen beziehen sich auf Arbeiten, die ich im Vereine mit Dr. Toepfer, Dr. F. Kraus, Dr. Necker und Dr. Baumgarten seit einigen Jahren durchgeführt habe, und die zunächst die Aufgabe hatten, zu eruiren, welches die Veränderungen sind, denen die Eiweisskörper unterliegen, nachdem sie in den Organismus resorbirt sind.

Die Veränderungen, welche unsere Nahrungsmittel während der Passage des Verdauungscanales erleiden, sind uns ziemlich gut bekannt. Von dem Momente aber, wo die Resorption beginnt, beginnt auch unsere Unklarheit über die Schicksale einzelner Nahrungsbestandtheile, und dies gilt insbesondere für die Eiweisskörper.

Für die Verfolgung von Fetten und Kohlehydraten haben schon frühzeitig Methoden zur Verfügung gestanden.

Daher wissen wir auch seit langem, dass die Fette grösstentheils den Weg durch die Lymphbahnen nehmen und die Kohlehydrate auf dem Wege der Pfortader der Leber zugeführt und dort als Glycogen abgelagert werden.

Gerade aber für die Verfolgung der Eiweisskörper fehlte die bequeme Methodik.

Da man nun die Eiweisskörper nicht direct verfolgen konnte, so bemühte man sich wenigstens, aus den Veränderungen der stickstoffhaltigen Bestandtheile des Harnes auf die Aenderungen im Bestande der Eiweisskörper zurückzuschliessen.

Die Voit'sche Schule hat sich am eingehendsten mit diesem Studium beschäftigt, und ihr verdanken wir zunächst die Kenntniss, dass unmittelbar an die Einfuhr eiweisshaltiger Nahrung sich ein bedeutendes Ansteigen der Stickstoff- resp. Harnstoffausscheidung anschliesse; in 6 bis

Digitized by Google

8 Stunden erscheint sogar fast der ganze Stickstoff, der im Eiweiss der Nahrung eingeführt wird, als Harnstoff im Urin.

Es war damit noch nicht bewiesen, dass der Stickstoff, der im Harnstoff ausgeschieden wurde, gerade derselbe sei, der in den Eiweisskörpern eingeführt worden war; es hätte ja die Einfuhr des Eiweissstickstoffes nur die Veranlassung sein können, dass ebensoviel Stickstoff durch den Zerfall von Zellen aus dem Organismus austrete, als durch die Nahrung eintrete, also ein Verhältniss Platz greife, wie bei der Schildwachablösung.

Voit entschloss sich zu der Annahme eines raschen Abbaues des eben eingeführten Nahrungseiweisses, weil er es für unannehmbar hielt, dass in 6—8 Stunden nicht nur Verdauung, Resorption und Abbau, sondern auch die Organisation der eingeführten Eiweisskörper stattfinde, und weil die histologischen Untersuchungen keinen Anhaltspunkt für einen so colossalen Wechsel im Aufbau und in der Zerstörung organisirten Materials geben.

So kam Voit zu der Annahme von zweierlei Eiweisskörpern im Organismus.

1. Das circulirende Eiweiss als fluctuirendes, dem raschen Abbau unterworfenes Material.

2. Das Organeiweiss als constanteres Material, das nur im Hungerzustand zum Abbau herangezogen wird.

Es sind gegen diese Annahmen viele Einwände, insbesondere von der Pflüger'schen Schule, erhoben worden.

Im Wesentlichen ist es aber dabei geblieben, dass wir ein Zweierlei an Eiweisskörpern annehmen müssen.

Nach der Annahme von Voit liegt diese Verschiedenheit in der Natur des Eiweisses, nach Pflüger ist sie in der Function der Zellen gelegen, die im gefütterten Zustande reichlich, im hungernden Zustande in äusserst geringem Grade Eiweiss abbauen.

Und da im Hungerzustande, selbst bei grösster Muskelruhe und bei genügender Wärmezufuhr die Harnstoffausscheidung zwar gering ist, aber nie aufhört, entwickelte sich die herrschende Lehre, dass der Eiweisskörperabbau zu den untrennbaren Lebensfunctionen der Zelle gehöre, oder anders ausgedrückt:

Jede Zelle hat die Fähigkeit, Eiweiss abzubauen.

Die näheren Modalitäten dieses Abbaues sind dabei ganz unklar geblieben, und man hat sich begnügt, die unmittelbaren Vorstufen des Harnstoffes bei Leberdurchblutungen zu suchen.

Es hat sich herausgestellt, dass sowohl durch Ammoniaksalz- wie durch Amidosäureneinfuhr Harnstoffvermehrung sich erzielen lasse.

Da Ammoniak und Amidosäuren Zerfallsprodukte von Eiweiss sind, hat man angenommen, dass aus diesen Zerfallsprodukten Harnstoff erzeugt werde, und diese Harnstoffproduction insbesondere an gefütterten Lebern bei Durchblutungen constatiren können.

Wo und wie aber aus den Eiweisskörpern die ersten Zerfallsproducte entstehen, darüber mangeln uns vollkommen die Kenntnisse.

Zur Klarstellung dieser Verhältnisse war ich nun bestrebt, Durch-

Digitized by Google

blutungsversuche an einzelnen Organen zu machen, um aus der Untersuchung des durchgeleiteten Blutes zu ersehen, ob und wie die Eiweisskörper abgebaut würden.

Die ersten diesbezüglichen Versuche bezogen sich auf die Durchblutung der Leber, und Dr. Toepfer[1]) hat über die Resultate derselben kurz berichtet.

Die Durchblutung geschah bei diesen Versuchen in vivo dadurch, dass die Aorta in den zur Leber führenden Theil der Pfortader eingebunden wurde und die Nebenäste der Aorta so abgebunden waren, dass das Blut der Aorta in die Leber und von da wieder durch das Herz zur Aorta strömte.

Die Versuche, die an Hungerthieren gemacht wurden, um vor den Unregelmässigkeiten verschieden stark genährter Organe sicher zu sein, währten $1^1/_2$—3 Stunden.

Bei diesen Versuchen ergeben sich folgende Resultate.

1. Bei der Durchblutung der Leber mit eigenem Blute des Versuchsthieres findet keine Anhäufung von Abbauproducten im Blute statt.

2. Auch bei der Durchblutung der Leber unter Beifügung von körperfremdem Globulin findet keine Anhäufung von Abbauproducten der Eiweisskörper statt.

3. Auch bei der Durchblutung der Leber unter Beifügung von Verdauungsproducten des Fibrins (Witte-Pepton) findet keine Anhäufung von Abbauproducten im Blute statt, wohl aber findet sich eine geringe Vermehrung der coagulirbaren Eiweisskörper unter Abnahme der Albumosen.

Diese Thatsachen standen in directem Widerspruche mit der herrschenden Lehre, derzufolge ja jede Zelle das Vermögen besitzt, Eiweisskörper abzubauen.

Man musste daher zunächst an Versuchsfehler denken.

Ein naheliegender Einwand war nun, dass vielleicht die Versuchsdauer von ca. 2 Stunden zu gering sei, als dass im fünften Theile des Körperblutes messbare Veränderungen sich zeigen könnten.

Der theoretischen Ueberlegung zufolge sollten in einem solchen Zeitraume genügend reichliche Abbauveränderungen des Eiweisses stattfinden.

Denn schätzt man die tägliche Harnstoffproduction eines 2—3 Tage hungernden 10 kg schweren Hundes von der in Betracht kommenden Grösse auch nur auf 4—5 g, resp. auf ca. 1,7—2,5 g N, dann entfallen auf 2 Stunden etwa 0,14—0,2 g N, die allerdings auf die ganze Blutmenge vertheilt wären, so dass die gewöhnlich angenommene Menge, bei ca. 700 g Blut etwa 0,018—0,025 g N pro 100 ccm Blut, zu erwarten wäre.

Die praktische Erprobung konnte leicht dadurch erbracht werden, dass die Veränderungen an einem Hund beobachtet wurden, dem lediglich die Extremitäten, Carotiden und die Nieren abgebunden waren.

---

1) Als vorläufige Mittheilung vorgetragen in der Sitzung der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien vom 7. März 1902.

Digitized by Google

Bei einem solchen Versuch, der unter möglichst den früheren gleichen Verhältnissen an einem 8 kg schweren Hunde vorgenommen wurde, ergab sich nun thatsächlich, dass auch in 2 Stunden eine Vermehrung an Eiweissabbauproducten in der Menge von 0,012 g N stattfand. Wenn sich also bei Durchblutung der Leber sammt den Thoraxorganen keine Veränderung gefunden hatte, so war eben die Leber ungenügend für die Erzeugung von Eiweissabbauproducten aus den zugeführten Materialien, und da im Hungerzustande dem Organismus keine anderen Materialien zur Verfügung stehen und er genügende Mengen von Abbauproducten daraus erzeugt, blieb nichts anderes übrig, als die Stätte dieses Eiweissabbaues in einem anderen Organe zu suchen

Es lag von vornherein nahe, hierbei an die Mitwirkung des Darmes zu denken, da ja die neue Nahrung, die dem Organismus zugeführt wird, den Darm vor Allem passirt.

Weiters waren ja bei den ersten Toepfer'schen Versuchen der Leberdurchblutung in vivo das Blut nothwendigerweise bei Passage des Herzens und Centralnervensystems durch die verschiedensten Organsysteme gegangen, so dass speciell nur der Darm ausgeschlossen war.

Aus diesen Gründen wurde also in die Durchblutung nebst der Leber auch der Darm einbezogen. Thatsächlich fand sich bei diesen Versuchen Vermehrung von Eiweissabbauproducten vor.

Es ergab sich somit, dass die Leber nur unter Zuhilfenahme des Darmtractes einen Abbau von Eiweisskörpern in erheblicher Menge zu vollziehen im Stande sei.

Nach den Ergebnissen der Leberdurchblutungsversuche am lebenden Hund war es klar geworden, dass der Abbau der stickstoffhaltigen Substanzen an eine Präparirung im Darm gebunden sei.

Es konnte sich dabei um zweierlei handeln:

1. Darum, dass vom Darm aus überhaupt Zerschlagungsproducte des Eiweisses der Leber zugeführt werden.

2. Darum, dass das Eiweiss wohl in coagulirbarer Form, aber doch in einer von dem gewöhnlichen Eiweiss des Serums in irgend einer Weise verschiedenen Form vom Darme der Leber zugeführt werde.

Dazu war es nöthig, das Pfortaderblut zu untersuchen.

Solche Untersuchungen sind schon vor langer Zeit angestellt worden.

Gerade aber in Bezug auf die Form, ob das aus dem Darme resorbirte stickstoffhaltige Material in der Form von Eiweiss oder in Form von Zerschlagungsproducten in der Vena portarum cursirt, fehlen eindeutige Untersuchungen.

Diese Untersuchungen bieten aber auch principielle Schwierigkeiten.

Diese Schwierigkeiten sind vor allem methodischer Art.

So leicht es unter gewöhnlichen Verhältnissen gelten mag, coagulirbare von nicht coagulirbaren Eiweisssubstanzen zu trennen, so entstehen, wenn es sich darum handelt, aus grösseren Quantitäten, die eingedampft werden müssen, jede Spur coagulirbarer Substanz zu entfernen, und dabei weder aus einem coagulirbaren Antheil einen nicht coagulirbaren

Digitized by Google

oder umgekehrt künstlich zu machen, ganz bedeutende methodische Schwierigkeiten.

Zu starker Säuregrad kann Acidalbumine machen, die trotz Salzreichthum nur bei genauester neutraler Reaction unlöslich werden.

Kochsalzsättigung der ganzen Flüssigkeit erschwert das Arbeiten überhaupt und insbesondere das Auswaschen.

Methoden mit Alkohol führen, wenn sie genügend lange angewendet werden, um alles coagulirbare Eiweiss zu coaguliren, leicht auch dazu, Albumosen schwer löslich zu machen.

Diesen Schwierigkeiten entspricht sozusagen die Geschichte des Peptonnachweises im Blute.

Wenn wir selbst von den älteren Autoren Plösz und Gyergay[1]), Seegen[2]), Drosdorff[3]), Schmidt-Mühlheim[4]) absehen, weil der Nachweis des Peptons lediglich auf dem Nachweis der Biuretreaction nach Coagulation beruhte, so blieben auch unter den neueren Untersuchungen zwei Reihen, deren Resultate direct divergiren.

Neumeister[5]) und Munk[6]) sowie Abderhalden[7]) und Oppenheimer leugnen jegliches Vorkommen von Peptonen resp. Albumosen im Blut.

Neumeister theilt zum Nachweis von Pepton resp. Albumosen das zu untersuchende Blut in 2 Theile; fängt die eine Hälfte in 3proc. Ammonsulfat-Lösung auf, macht durch Schütteln mit Aether lackfarben, entfernt den Aether mittelst Scheidetrichter und sättigt die Blutflüssigkeit mit Ammonsulfat.

Das wasserklare Filtrat wird durch Absaugen an der Luftpumpe vom Niederschlag getrennt, bis das ausgeschiedene Salz einen dicken Brei bildet.

Durch nochmaliges Absaugen werden im Ganzen 15 ccm klare Flüssigkeit gewonnen, die keine Biuretreaction giebt, also kein Pepton enthält. Die Negativität dieses Nachweises gilt natürlich nur für „eigentliches“ Pepton, nicht für Albumosen.

Die andere Hälfte des Blutes wird direct bei 50° C. eingetrocknet, zerrieben und unter absolutem Alkohol 8 Tage aufbewahrt, dieser nach und nach ersetzt und reichlich Stückchen von Cl_2Ca hinzugefügt, das Ganze weitere 3 Wochen verschlossen stehen gelassen, hierauf abfiltrirt, die Stückchen von Cl_2Ca entfernt und der Rückstand mit 50 ccm Wasser bei 50° C. 12 Stunden digerirt; die Flüssigkeit blieb farblos und gab nach Einengung auf 15 ccm keine Biuretreaction.

Gegenüber der Beweiskraft dieses Albumosennachweises gilt der schon früher erwähnte Einwand, dass Albumosen bei längerer Alkoholeinwirkung für Wasser schwer, ja auch unlöslich werden.

---

1) Plösz und Gyergay, Pflüger's Arch. 74.
2) Seegen, Pflüger's Arch. 28.
3) Drosdorff, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 1. 216—232.
4) Schmidt-Mühlheim, Arch. f. Anat. u. Phys. 1880.
5) Neumeister, Zeitschr. f. Biologie. 24.
6) Munk, Ergebn. d. Phys. 1902.
7) Abderhalden und Oppenheimer, Zeitschr. f. phys. Chemie. 42.

Digitized by Google

Auch der Methode von Abderhalden und Oppenheimer lässt sich der Vorwurf ungenügender Materialmenge und ungenügender Auswaschung machen.

Bei genauer Befolgung ihrer Methode ist es nicht möglich, die in Frage kommenden geringen Albumosenmengen, wenn sie eigens zum Blut zugesetzt werden, wieder zu finden.

Andererseits finden Knoop[1]) und Embden, Langstein[2]) sowie Schumm[3]) in verschiedensten Blutproben Albumosen.

Knoop und Embden coaguliren bei starker Verdünnung in 1 proc. siedender Lösung von primärem Kaliumphosphat, Langstein bei schwach essigsaurer Reaction.

Gegenüber einer Vortäuschung durch der Coagulation entgangenes Eiweiss schützen sich Knoop und Embden nach dem Vorschlage von Zunz durch $^1/_3$ Sättigung des eingeengten Filtrates mit Zinksulfat bei einem Gehalt von 0,4 pCt. concentrirter Schwefelsäure.

Langstein benützt mehrfaches Fällen in Alkohol und Lösen des Niederschlages in Wasser des nach der Coagulation eingedampften Filtrates.

Zur Behebung dieser Schwierigkeiten haben wir uns bei unseren Untersuchungen zu Controlen entschlossen, indem wir das bei mässigem Kochsalzgehalt und schwacher Essigsäure erhaltene Coagulationsfiltrat auf das ursprüngliche Volumen des Blutes eingengten und in einem Theil des Filtrates sowohl jene Stickstoffmenge bestimmten, die bei Kochsalzsättigung und neutraler Reaction ausfiel, als jene, die bei $^1/_3$ Sättigung mit Zinksulfat und Ansäuerung nach Zunz ausfiel und den letzteren Werth noch dem coagulirbaren Eiweiss zurechneten.

Auf diese Weise waren wir sicherlich vor jeder Vortäuschung von in Lösung gebliebenem Eiweiss oder Acidalbumin bewahrt.

Bei diesem Vorgehen konnte schon Toepfer[4]) bei seinen Durchblutungsversuchen stets Albumosen nicht nur qualitativ nachweisen, sondern auch quantitativ bestimmen und zwar in Werthen von 0,004 pCt. bis 0,008 pCt., deren Differenzbreite nicht auffallend zu erscheinen braucht, da es sich zum Theil um Blut handelte, das schon der Durchblutung der Leber unterzogen war und Hunden verschieden langer Hungerzeit entstammte.

Kraus[5]), der nach gleicher Methodik speciell den Albumosengehalt der Pfortader im Vergleich zu dem der Femoralis bestimmt hat, fand die in nachstehender Tabelle angeführten Werthe, die für 100 ccm nativen Blutes gelten.

---

1) Knoop u. Embden, Hofmeister's Beiträge z. chem. Phys. u. Path. Bd. III.

2) Langstein, Ebendas.

3) Schumm, O., Ebendas. Bd. IV.

4) Die erste diesbezügliche Mittheilung erschien als vorläufige in den Protokollen der Sitzung der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien am 7. März 1902 (also noch vor Knoop und Embden). Die ausführliche Mittheilung: Zeitschrift f. exp. Path. u. Ther. 3. Bd.

5) Kraus, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 3.

Digitized by Google

Versuchsthier	I. Gefütterter Hund		II. Gefütterter Hund		III. Hungerthier		IV. Hungerthier		V. Gefütterter Hund		VI. Gefütterter Hund, dem vier Tage vorher 200 ccm Blut entnommen wurden	
Blutart	Art. femor.	Vena port.	Art. femor.	Vena port.	Art. femor.	Vena port.	Art. femor.	Vena port.	Art. femor.	Vena port.	Art. femor.	Vena port.
Gesammtstickstoff d. Blutes	3,672	3,851	3,19	3,44	3,325	3,739	3,828	4,363	2,73	4,15	2,73	4,474
Gesammtstickstoff d. eiweissfreien Filtrats	0,08	0,07	0,044	0,044	0,039	0,059	0,047	0,054	0,049	0,146	0,039	0,075
Stickstoff der aus letzterem d. Zinksulfatsättigung fällbaren Substanzen .	0,009	0,007	0,013	0,02	0,010	0,020	0,014	0,016	0,046	0,101	0,01	0,02
Stickstoff der daraus d. Phosphorwolframsäure-Salzsäure fällbar. Substanzen	0,03	0,017	0,015	0,024	0,018	0,027	0,023	0,022	0,047	0,135	0,021	0,05

Es finden sich also stets im Femoralis- wie im Portablut Albumosen und zwar durchschnittlich in der Menge von 0,007—0,02 pCt.

Können wir also an dem Vorkommen der Albumosen nicht mehr zweifeln und gewährt der übereinstimmende Befund in verschiedenen Blutsorten auch die Verlässlichkeit des chemischen Nachweises, so besteht für unsere Frage, ob eine Vermehrung der Albumosen im Pfortaderblut zu constatiren sei, wie schon aus der angeführten Tabelle ersichtlich, eine neue Schwierigkeit.

Es ist von vornherein klar, dass — selbst die Aufnahme von Pepton oder Albumosen aus dem Darme vorausgesetzt — in der kurzen Zeit des einmaligen Blutdurchtrittes durch die Därme bei normaler Durchströmungsgeschwindigkeit keine beträchtliche Vermehrung des Pfortaderblutes an Verdauungsproducten zu erwarten ist, und der Procentgehalt dieser Substanzen sehr davon beeinflusst werden kann, wie weit das Blut durch Flüssigkeitsaufnahme aus dem Darme verdünnt wurde, oder auch an körperlichen Elementen vermehrt wurde.

Diese Bedenken scheinen ja von diesen so naheliegenden Untersuchungen in neuerer Zeit abgehalten zu haben und noch in der Arbeit von Langstein und Bergmann[1]) findet sich ein diesbezüglicher Hinweis in Form einer Schätzungsrechnung.

Wir haben zunächst durch Stauung des Pfortaderblutes und langsames Ausfliessenlassen versucht, wenigstens der Anhäufung von Resorptionssubstanzen aus dem Darme mehr Zeit zu geben.

Thatsächlich waren in jenen Fällen IV—VI[2]), in denen 15—20 Minuten die Circulation der Pfortader abgeklemmt war, Erhöhungen des

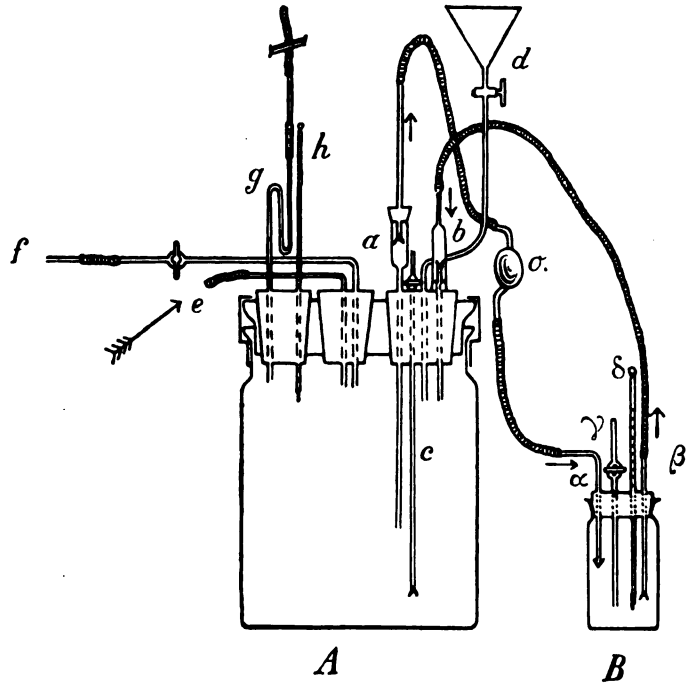
1) Langstein und Bergmann, Hofmeister's Beiträge. VI. 1 u. 2.
2) Siehe vorhergehende Tabelle Kraus.

Digitized by Google

Albumosengehaltes um das Doppelte und aller nicht coagulirbaren N-haltigen Substanzen um das 2,5fache zu constatiren.

Da aber die Berechnungen aus diesen Vermehrungen auf die Norm und auf den ganzen Organismus viel zu willkürlichen Annahmen ausgesetzt wären, haben wir uns zur Klarstellung unserer Frage einem ganz anderen Untersuchungswege zugewendet und versucht, die ganze Darmmasse längere Zeit zu durchbluten, um so zu finden, welcher Art die N-haltigen Substanzen seien, die aus dem Darme ins Blut resorbirt werden.

Der zu den Versuchen verwendete eigens zusammengestellte Durchblutungsapparat besteht aus einem dickwandigen Glasgefässe *A*, das zur



Aufnahme der zur Durchströmung zu benutzenden Blutmischung dient, einem zu- und ableitenden Rohr und einem in die Rückleitung eingeschalteten kleineren Glasgefäss *B*. Das grössere Gefäss ist mit einem starken eingeschliffenen Glasdeckel geschlossen, der mittelst eines Metallringes und drei Schrauben so angepresst wird, dass er selbst bei starkem Innendruck nicht abgehoben werden kann. Er hat drei Oeffnungen, die mittelst Kautschukpfropfen geschlossen sind.

1. Der mittlere Pfropfen wird von zwei kurzen, winklig abgebogenen Glasröhren durchbohrt; die eine derselben, *e*, wird mit der das Herz ersetzenden Druck- und Saugpumpe[3]) verbunden, die andere, *f*, ist mit einem Glashahn absperrbar und an ihrem äusseren Ende noch mit einem

1) Dieselbe bestand aus einem Metall-Cylinder mit auf- und abgehendem Stempel.

Digitized by Google

Ventil versehen, das sich bei Druck nach aussen öffnet; dieses Rohr dient zur Druckregulirung. Die Pumpe wird durch einen Motor in rhythmischer Bewegung erhalten. Der Vorgang bei der Durchströmung ist nun der, dass beim Vorwärtsgehen des Stempels der Druck im Gefäss *A* erhöht wird; das im Abflussrohr *a* angebrachte Ventil verhindert einen Rückfluss, sobald beim Zurückgehen des Stempels sich eine Saugwirkung einstellt, durch welche wieder das Ventil *b* am Rückleitungsrohr geöffnet wird. Dieses letztere Ventil schliesst sich, sobald der Stempel nach vorn geht und den Druck wieder erhöht.

II. Ein zweiter Pfropfen ist mit einem Manometer *g* und einem Thermometer *h* montirt.

III. Ein dritter Pfropfen ist 4fach durchbohrt und enthält:

1. Ein nahe bis an den Boden reichendes Rohr *a*, versehen mit einem nur nach oben und zwar bei Druck sich öffnenden Ventil. Durch dieses Rohr und einen an dasselbe gefügten Gummischlauch wird das Blut direct dem Organ zugeleitet.

2. Ein nur wenig den Pfropfen nach unten überragendes Rohr *b*, das mit einem nur nach unten und zwar bei Saugwirkung sich öffnenden Ventil versehen ist. Es steht in Verbindung mit der Rückleitung.

3. Ein Glasrohr *c*, das oberhalb des Pfropfens mit einem Glashahn absperrbar ist und unterhalb bis nahe an den Boden der Flasche reicht. Unten ist es mit einem Ventil geschlossen, welches sich nur nach unten öffnet. Dieses Rohr wird mit einem Sauerstoffbehältniss verbunden, um bei Durchblutung eines grossen Organes mit starkem O-Verbrauch für genügende Arterialisirung zu sorgen.

4. Ein nach oben sich trichterförmig erweiterndes Rohr *d*, unterhalb dieses Trichters durch einen Glashahn absperrbar; es dient dazu, um eventuell auch während des Versuches dem im Apparat befindlichen Blut eine gewünschte Lösung hinzufügen zu können.

Das kleinere in die Rückleitung eingeschaltete Gefäss *B* ist mittels Kautschukpfropfens geschlossen, der, 4 fach durchbohrt, Zu- und Ableitungsrohr α, β, Thermometer δ und ein Glasrohr γ trägt, das ausserhalb des Gefässes einen Glashahn, innerhalb des Gefässes ein sich nach unten öffnendes Ventil besitzt, durch welches während der Saugwirkung atmosphärische Luft eintritt. Dadurch wird das Blut schon vor dem Eintritt in das grosse Reservoir arterialisirt.

Die verwendeten Ventile sind Handschuhventile, wie sie Professor v. Basch zu seinem Kreislaufmodell benutzt. Sie haben sich als ausserordentlich praktisch erwiesen.

Sobald der Apparat im Gange ist, kommt er mit dem Organ in einen verschliessbaren Glaskasten, dessen Boden siebartig durchlöchert ist, und unterhalb dessen sich ein heizbares Wasserbad befindet, so dass die Temperatur des strömenden Blutes constant auf 36—40° während des Versuches erhalten werden kann.

Gegenüber den bereits im Gebrauch befindlichen Apparaten, die dem gleichen Zwecke dienen, und die complicirter sind, bietet dieser relativ compendiöse Apparat den Vortheil, dass er, da seine Bestandtheile aus Glas und Kautschuk leicht auseinander zu nehmen und, ebenso leicht

Digitized by Google

zusammen zu fügen sind, sehr leicht zu reinigen ist. Tritt während der Durchblutung eine Störung ein, die im Apparat gelegen ist, so kann man den Sitz derselben leicht eruiren und sie beheben. Schliesslich ist auch der billige Herstellungspreis ein nicht zu unterschätzender Vortheil.

Der Durchblutung stellten sich von allem Anfang verschiedene principielle Schwierigkeiten entgegen.

Dieselben waren theils experimenteller, theils chemisch-methodischer Art.

Es musste vor Allem klargestellt werden, ob die Aenderungen, die durch die Einbeziehung des Darmes in die Durchblutung hervorgerufen werden, lediglich Vorgängen bei der Passage der Darmwandcapillaren oder etwa der Resorption des Darminhaltes entsprechen.

Es ergab sich daraus die Nothwendigkeit, sowohl am leeren Darm des Hungerthieres wie am Darm des gefütterten Thieres Durchblutungsversuche zu machen.

Aus praktischen Gründen benutzten wir zu dem grössten Theil dieser Versuche den Darm von Schweinen, die sofort nach der Schlachtung uns zur Verfügung standen.

Der Vorgang hierbei war der, dass der gesamte Darm mit dem Magen und den grossen Gefässen vom Zwerchfell aus eventrirt wurde und nun nach Abbindung des Magens und der Milz Canülen in die Arteria meseraica und Vena portarum eingebunden wurden.

Die hierauf zunächst erfolgende Durchspülung der Gefässe mit 0,6 proc. Kochsalzlösung + 0,5 proc. Lösung von citronensaurem Natron zeigte uns gewöhnlich, dass die Durchblutung durch das Eigengewicht mancher Dickdarmschlingen wesentlich beeinträchtigt und bei geringen Lageveränderungen auch ganz unterdrückt werden könne.

Die Versuche, den Dickdarm zu entfernen, führten erst nach einer Reihe von Versuchen zu einem günstigen Resultat, da zunächst die vielfachen Abtrennungen Blutungsstellen setzten, die den Versuch illusorisch machten.

Aber auch nach geglückter Entfernung des grössten Theiles des Dickdarmes ergaben geringe Lageveränderungen einzelner Dünndarmschlingen während des Versuches Knickungen der Gefässe, die die Durchblutung unmöglich machten.

Besonders gross werden die Schwierigkeiten bei dem Versuche, den Darm von seinem Inhalt zu entleeren.

Gelang es auch leicht, den Darm mit 0,85 proc. Kochsalzlösung vom Duodenum aus zu füllen und durch leichtes Weiterpressen mit den Händen die Flüssigkeit in die tieferen Darmschlingen zu bringen, so waren damit schon so viele Verletzungen des Mesenteriums vorhanden, dass die Versuche zu viel Blutverlust hatten.

Erst als wir den Darm in einem genügend geräumigen Gefässe in 0,85 proc. Kochsalzlösung suspendirten und dadurch den schwimmenden Darmschlingen leichte Bewegungsmöglichkeit gegeben war, gelang die Auswaschung des Darmes ohne Verletzung des Darmes und ohne zu viel Waschflüssigkeit im Darme zurückzulassen, da ein im unteren Ende des Dünndarmes eingebundenes Rohr heberartig die Waschflüssigkeit entfernte.

Digitized by Google

Es bedurfte gewöhnlich einer Menge von ca. 30 Litern Kochsalzlösung, um ein fast klares, nur hier und da mit kleinen Nahrungsrestflocken untermischtes Waschwasser aus dem Darme ausfliessen zu sehen.

Der Umstand, dass, um jede unnöthige Schädigung des Darmes hintanzuhalten, nicht nur der Darm in 40 gradigem Wasser deponirt, sondern auch mit solchem Wasser durchgespült werden musste, erhöhte ebenfalls die Schwierigkeiten.

Schliesslich zeigte sich uns, dass, wenn die Durchwaschung des Darmes nicht nöthig war, es genügte, recht nahe an der Aorta, womöglich in diese selbst, die Zuflusscanüle einzubinden und nach Abtragung eines Theiles des Dickdarmes möglichst wenig Aenderungen in der Lage der Dünndarmschlingen vorzunehmen, dieselben womöglich in einem Tuche als Bündel aufzuhängen, um vollkommen zufriedenstellende Durchblutungen durchzuführen, die sogar Darmschleimvermehrung lieferten.

Wesentliche Vorbedingungen blieben dabei die Durchspülungen der Blutgefässe mit Lösung von citronensaurem Natron (0,5 pCt.), bei deren Unterlassung es leicht während der Durchblutung zu Gerinnungen kommen konnte.

Diese Vorbereitungsactionen, die ursprünglich 1—2 Stunden in Anspruch nahmen, waren schliesslich bei den zur Verwerthung gekommenen Versuchen in einer halben Stunde durchgeführt, so dass längstens 1 Stunde nach Schlachtung des Thieres die Durchblutung im Gang war.

Als Durchblutungsmittel benutzten wir defibrinirtes Schweineblut in der Menge von 1000 ccm mit einem Gehalt von 0,5 pCt. citronensaurem Natron.

Da dieses Blut bei der Durchströmung des Darmes durch die in den Gefässen schon befindliche Flüssigkeit eine Veränderung erlitt, haben wir stets bei den Versuchen das ganze Blut einmal durch den Darm durchfliessen lassen, und immer erst 15 Minuten, nachdem die Durchblutung in Gang war, aus dem Apparat ca. 150 ccm Blut ausspritzen lassen, und dieses Blut als „Beginn“ untersucht, um es mit dem Blut nach 1—2 stündiger Durchblutung („Schluss“) zu vergleichen.

Die Veränderungen, derentwegen die Versuche unternommen wurden, sollten chemischer Natur sein. Es musste daher eine Vorbedingung des Versuchs sein, zu constatiren, ob nicht durch den mechanischen Vorgang des Durchblutens Aenderungen in der Zusammensetzung des Blutes hervorgerufen würden, die chemische Einwirkung des Organes vortäuschen könnten.

Es war in dieser Beziehung daran zu denken, dass Blutkörperchen sich vielleicht weniger rasch fortbewegen als die Flüssigkeit, dass sie in manchen verstopften Capillaren besonders reichlich zurückgehalten werden könnten, oder dass bei stärkerem Druck Plasma besonders reichlich transsudiren könnte, oder Gewebsflüssigkeit resp. Kochsalzlösung eine Verdünnung des Blutes herbeiführen könne.

Aus diesem Grunde wurde es für unsere Versuche eine Vorbedingung, stets das specifische Gewicht sowie die Zahl der rothen Blutkörperchen des Blutes vor und nach dem Versuche zu bestimmen.

In Fällen von Veränderung dieser Zahlen erwuchs die Nothwendig-

Digitized by Google

keit, auch noch das specifische Gewicht des Plasmas, resp. des Serums zu bestimmen. Zudem wurde in den Plan der chemischen Untersuchung die Bestimmung des Chlornatriums und des Eisens im Blute aufgenommen.

Für die chemische Untersuchung wurden nachstehende Werthe festgestellt.

Gesammtstickstoff: Kjeldahl in Doppelbestimmmungen aus je 5 ccm Blut.

Stickstoff des enteiweissten Filtrates aus 100—150 ccm Blut.

Fractionirung dieses Stickstoffwerthes durch Zinksulfatsättigung, Gerbsäure- und Phosphorwolframsäurefällung.

Zur Bestimmung der Werthe des Extractivstickstoffes wurden gewöhnlich 100—150 ccm verwendet, die so enteiweisst wurden, dass sie mit dem gleichen Volumen 10 proc. Kochsalzlösung vermischt und die Mischung vorsichtig nur bis zur deutlich sauren Reaction mit Essigsäure angesäuert und $^1/_4$ Stunde gekocht wurde.

Wiewohl bei diesem Vorgehen fast stets ein eiweissfreies, farbloses Filtrat sich ergab, brachte das kochend heisse und nur mit Spuren Essigsäure angesäuerte Waschwasser stets Blutfarbstoff in Lösung, der erst beim Einengen des Filtrates sammt Waschwasser in Coagulation zu bringen war.

Das Filtrat wurde in gleichmässiger Weise stets auf das Volumen des Blutes von 100—150 ccm gebracht.

Vor Verwendung dieses Filtrates zu den Stickstoffbestimmungen war es in jedem Falle nothwendig, genau daraufhin zu prüfen, ob nicht Spuren von Eiweiss oder Acidalbumin in Lösung geblieben waren, die Albumosen hätten vortäuschen können.

Zur Sicherung gegen diese Täuschung wurden zwei Proben vorgenommen.

Einmal die Sättigung mit Kochsalz und Aufkochen dieser noch mit Essigsäure angesäuerten Lösung, wobei Eiweiss und Acidalbumin als Trübung sich aussscheiden mussten und zweitens die Drittelsättigung bei einem Zusatz von 2 pCt. (20 pCt.) Schwefelsäure mit Zinksulfat, wobei nach den Untersuchungen von Zunz[1]) ebenfalls auch die letzten Spuren von Eiweiss und Acidalbumin unlöslich werden, während Albumosen in Lösung bleiben.

Wo das Resultat der beiden Proben Vorhandensein von Albumin oder Acidalbumin ergab, dort wurden 25 ccm des Filtrates nach Zunz zu $^1/_3$ mit Zinksulfat gesättigt und abfiltrirt und mit $^1/_3$ gesättigter schwefelsaurer Zinksulfatlösung gewaschen, Niederschlag und Filtrat getrennt kjeldahlisirt und der Stickstoffwerth des Niederschlages als in Lösung gebliebener Eiweissstickstoffwerth, nicht nur vom Gesammtstickstoffwerth der Flüssigkeit, sondern auch von jenen Werthen, die mit Zinksulfatsättigung und mit Gerbsäurefällung erhalten wurden, in Abzug gebracht.

---

1) Zunz, Zeitschr. f. phys. Chem. 27. 219—250.

Digitized by Google

Ueberdies wurden diese Bestimmungen auch an den in Alkohol coagulirten Portionen, die ganz kurz mit Säure erhitzt wurden, controlirt.

Zur Zinksulfatsättigung wurden 25 ccm, zur Gerbsäurefällung 50 ccm des eiweissfreien Filtrates verwendet; — selbstredend wurden stets die qualitativen Reactionen auf Albumosen: Aufhellung der Kochsalz gesättigten trüben Lösung beim Kochen, Salpetersäuretrübung durchgeführt.

Das Filtrat derjenigen Portion, die mit Essigsäure nur schwach angesäuert wurde und durch tropfenweisen Zusatz der Gerbsäure niemals grossen Ueberschuss derselben erhielt, wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Phosphorwolframsäure gefällt, und sowohl Niederschlag wie Filtrat wurden kjeldahlisirt.

Diese Anordnung ermöglichte, ohne Doppelproben der einzelnen Bestimmungen zu machen, doch eine ziemliche Controle; denn Gerbsäurefällung sammt Phosphorwolframsäure-Fällung und Phosphorwolframsäure-Filtrat waren eine Controle für den Gesammtstickstoff der nicht coagulablen Substanzen.

Der Gerbsäurewerth, der nebst den Albumosen noch peptonartige Substanzen fällen musste, war eine Controle zum Zinksulfatwerth, der lediglich die Albumosen repräsentirte.

Ueberdies bestand in schwankenden Fällen noch die Möglichkeit, im verdünnten Filtrat der Zinksulfatportion mit Phosphorwolframsäure zu fällen und so Gerbsäure und Phosphorwolframsäure-Fällung zu controliren, welch letztere, wenn Albumosen und Pepton entfernt waren, hauptsächlich die Fällung der Diamine und Peptide enthielt.

Es kam übrigens bei diesem Vorgange nicht so sehr darauf an, mit jedem Fällungsmittel ganz bestimmt nur jene Substanzen zu fällen, deren Fällbarkeit durch die genannten Reagentien heute bekannt ist.

Selbst wenn ein Theil heute noch unbekannter Substanzen mitgefällt würde, würden die Stickstoffwerthe bei der gleichen Verarbeitung des Blutes vor und nach der Durchblutung doch einen Einblick darüber verschafft haben, welche Fraction der stickstoffhaltigen Abbauproducte eine Veränderung erlitten hat.

Mit geringen Mengen des enteiweissten Filtrates sowie des Plasmas wurden die Chinon-[1]) und Nessler'sche Reaction gemacht. Eine dritte Portion des Blutes von 50—100 ccm wurde in der doppelten Menge 95 proc. Alkohols aufgefangen und diente zur Bestimmung von Ammoniak, Harnstoff, Alkalinität, organischen Säuren, Zucker, alkoholischem und ätherischem Extract.

Die in Alkohol aufgefangenen Blutportionen wurden theilweise zur Controle der anderen Portionen, theilweise zur Bestimmung von Ammoniak, Harnstoff des Aetherextractes, organischer Säuren und der Alkalinität benützt.

Hierbei wurde so vorgegangen, dass die im doppelten Volumen

1) Diese Reaction auf Amidosäuren lässt sich sehr leicht auch zu groben Schätzungen verwenden, wenn man statt der Krystalle eine frisch gemachte Lösung von Chinon benützt.

Digitized by Google

95 proc. Alkohols aufgefangenen Blutmengen nach mehrtägigem Stehen im verschlossenen Pulverglas zunächst filtrirt und mit 60 proc. Alkohol nachgewaschen wurden.

Das alkoholische Filtrat I wurde im Vacuum unter Vorlage einer gemessenen Salzsäuremenge abgedunstet, wobei etwa vorhandener Ammoniak nebst dem Alkohol übergehen musste, da ja überschüssiges kohlensaures Natron im Rückstand war.

Das Destillat wurde bei saurer Reaction wieder im Vacuum abgedunstet, wobei nur der Alkohol weggehen konnte, während Ammoniak im Rückstand bleiben musste.

Der Rückstand des Filtrates I wurde mit Aether ausgezogen, dann mit absolutem Alkohol, um darin den Harnstoff nach Abscheidung mit Sublimat und kohlensaurem Natron zu bestimmen.

Der hierbei nicht in Alkohol lösliche Theil konnte in seinem in Wasser löslichen Theil zur Bestimmung von Albumosen und des Stickstoffes der nicht coagulirbaren Substanzen oder zur Bestimmung des vorhandenen Alkalis, hier und da auch zur Bestimmung der organischen Säuren durch Titration mittelst Dimethylamidoazobenzol verwendet werden[1]).

Die physikalischen Bedingungen des Versuches wie die Verhältnisse der chemischen Methodik waren jedenfalls derart complicirte, dass der Gedanke von vornherein in Erwägung gezogen werden musste, dass wohl nur auf bedeutende Differenzen ein Wert gelegt werden dürfe, da kleinere Differenzen durch die Fehlerbreite der Versuchsbedingungen wohl hervorgerufen werden müssten.

Die Untersuchungen bei den ersten richtig durchgeführten Durchblutungen lieferte aber das angenehme Ergebniss, dass die Stickstoffbestimmungen statt der Differenzen eine überaus genaue Uebereinstimmung ergab.

Versuch I. Der Darm stammt von einem Schweine, das Tags vorher nicht gefüttert worden war; der Darm enthielt auch keine Nahrungsreste, sondern nur Streubestandtheile und wurde in der geschilderten Weise 2 Stunden durchblutet, einzelne Schlingen der oberen Partien blieben schwach injicirt. Dickdarm abgetrennt.

Versuch II. Der Darm stammt von einem Schweine, das Tags vorher nicht gefüttert worden war, der Darm war fast frei von Nahrungsresten und wurde in der geschilderten Weise 2 Stunden durchblutet; Dickdarm nicht abgetrennt, aber nicht durchblutet.

Wie die Tabellen der Versuche I und II zeigen, ergaben sich weder im Gesammtstickstoff noch in den einzelnen Antheilen Differenzen in Folge der Durchblutung.

Nach den Erfahrungen war zunächst daran zu denken, dass eigenes oder „lebendes“ Blut eben vor Abbau bewahrt sei, es wurde daher im Versuch III Zusatz von Pferdeserum und im Versuch IV ein Blut ver-

1) Die diesbezüglichen Resultate sollten, da sie ja relativ kleinen Blutmengen entsprechen, nur der allgemeinen Orientirung gelten; ein Theil der gefundenen Werthe soll, da er der vorliegenden Frage nicht zugehört, anderweitig zusammengefasst werden.

Digitized by Google

Die Werthe der Tabelle beziehen sich auf 100 ccm Blut.

	Versuch I.		Versuch II.	
	Durchblutungen des ausgewaschenen Darmes			
	Beginn	Schluss	Beginn	Schluss
Gesammt-N des Blutes	2.6 g	2,61 g	3,65 g	3,66 g
Gesammt-N nach Coagulation	0,043 „	0,046 „	0,046 „	0,05 „
N der Zinksulfatsättigung	0,024 „	0,024 „	0,020 „	0.020 „
N des Zinksulfatsättigungsfiltrates	0,019 „	0,0192 „	0.026 „	0.03 „
N der Gerbsäurefällung	0,024 „	0,026 „	0,026 „	0,029 „
N der Phosphorwolframsäurefällung	0,0026 „	0.0087 „	0,008 „	0,012 „
N des Phosphorwolframsäurefiltrates	0,0157 „	0,011 „	0,013 „	0,009 „
Specifisches Gewicht	1,048 „	1,048 „	1,062 „	1,062 „
Zahl der rothen Blutkörperchen	4 700 000	4 700 000	5 900 000	6 000 000
Chlornatriumgehalt	0,07 g	0,067 g	0,1 g	0,1 g
Eisengehalt (Fe_2O_3)	0,078 „	0,077 „	0,09 „	0,09 „
Aetherextract	0,30 „	0,32 „	0,4 „	0.4 „
Ammoniakreaction	fehlt	fehlt	Spuren	Spuren
Chinonreaction	vorhanden	vorhanden	„	„

wendet, dem durch Erhitzen auf 60° inactivirtes Pferdeserum zugesetzt worden war.

Wie die Tabelle zeigt, fanden sich aber auch hierbei keine Differenzen in den Abbauproducten.

Versuch III. Der Darm entstammt einem Schweine, das Tags vorher nicht gefüttert worden war.

Der Darm war fast frei von Nahrungsresten und wurde nach Auswaschung in der geschilderten Weise mit Schweinsblut eine halbe Stunde durchblutet, dem auf 1000 ccm 200 ccm Pferdeserum zugesetzt war.

Die Zahlen gelten für 100 ccm Blut.

	Versuch III.		Versuch IV.	
	Durchblutungen des ausgewaschenen Darmes unter Zusatz von inactivirtem Pferdeblutserum			
	Beginn	Schluss	Beginn	Schluss
Gesammt-N des Blutes	2,76 g	2,84 g	2,62 g	2,98 g
Gesammt-N nach Coagulation	0,018 „	0,021 „	0,06 „	0,055 „
N der Zinksulfatsättigungsfällung	0.014 „	0,017 „	0,017 „	0,017 „
N des Zinksulfatsättigungsfiltrates	0,04 „	0,04 „	0.042 „	0,038 „
N der Gerbsäurefällung	0,015 „	0,018 „	0,021 „	0,021 „
N der Phosphorwolframsäurefällung	0,027 „	0,026 „	0,008 „	0,018 „
N des Phosphorwolframsäurefiltrates	0,01 „	0,011 „	0,028 „	0,014 „
Specifisches Gewicht	1,048	1,048	1,049	1,050
Zahl der rothen Blutkörperchen	5 050 000	5 110 000	4 550 000	5 470 000
Chlornatriumgehalt	0,06 g	0,06 g	0,06 g	0,07 g
Eisengehalt (Fe_2O_3)	0,08 g	0,08 „	0,075 „	0,085 „
Aetherextract	—	—	0.16 „	0,19 „
Ammoniakreaction	fehlt	fehlt	Spuren	Spuren
Chinonreaction	Spuren	Spuren	„	„

Digitized by Google

Infolge einer Gerinnung musste zeitweise die Thätigkeit des Apparates durch die Spritze ergänzt werden.

Dickdarm abgetrennt.

Versuch IV. Der Darm stammt von einem Schweine, das Tags vorher nicht gefüttert worden war; der Darm war fast frei von Nahrungsresten und wurde nach Auswaschen mit Schweinsblut durchblutet, dem auf 1000 ccm 200 ccm bei 60° C. inactivirten Pferdeserums zugesetzt war.

Da Blutungen in der Darmwand entstanden, musste nach $1^3/_4$ Stunden der Versuch abgebrochen werden.

Angesichts dieses steten Mangels von Abbauproducten musste die Frage erwogen werden, ob nicht die lange Procedur des Auswaschens des Darmes diesen so schädige, dass überhaupt die Resorption behindert sei.

Es war dies zwar von vornherein nicht wahrscheinlich, da die Resorptionsversuche am „todten Darm" auch nach den neuesten Untersuchungen von Raid[1]) und Cohnheim[2]) doch wenigstens die Resorption entsprechend den osmotischen Verhältnissen erkennen lassen und daher auf jeden Fall Resorption angenommen werden konnte.

Trotzdem wurden für die nächsten Versuche Bedingungen gewählt, die ein Arbeiten am Darm ohne Schädigung gestatteten und dabei die Möglichkeit einer Resorption von Nahrungsbestandtheilen auf ein Minimum einschränkte.

Beide Bedingungen lassen sich durch Experimente am Darme von Thieren, die mehrere Tage gehungert hatten, erzielen. (Versuch V und VI.)

Die Werthe der Tabelle beziehen sich auf 100 ccm Blut.

	Versuch V.		Versuch VI.	
	Durchblutungen am nicht ausgewaschenen Hungerdarm			
	Beginn	Schluss	Beginn	Schluss
Gesammt-N des Blutes	2,9 g	3,0 g	3,1 g	3,26 g
Gesammt-N nach Coagulation	0,023 „	0,031 „	0,058 „	0,059 „
N der Zinksulfatsättigungsfällung	0,012 „	0,015 „	0 014 „	0,014 „
N des Zinksulfatsättigungsfiltrates	0,011 „	0,016 „	0,043 „	0,044 „
N der Gerbsäurefällung	0,019 „	0,021 „	0,017 „	0,014 „
N der Phosphorwolframsäurefällung	0,002 „	0,003 „	0,021 „	0,023 „
N des Phosphorwolframsäurefiltrates	0,007 „	0,007 „	0,019 „	0,021 „
Spezifisches Gewicht	1,057	1,057	1,058	1,0585
Zahl der rothen Blutkörperchen	5 500 000	5 500 000	5 500 000	5 700 000
Chlornatriumgehalt	0,1 g	0,1 g	0,1 g	0,1 g
Eisengehalt (Fe_2O_3)	0,085 „	0,089 „	0,09 „	0,095 „
Aetherextract	0,31 „	0,35 g	0,4 „	0,4 „
Ammoniakreaction	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
Chinonreaction	vorhanden	vorhanden	Spuren	Spuren

1) E. Waymouth Raid, Journ. of Phys. 26. 436—444.
2) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. 36. 129—183.

Digitized by Google

Versuch V. Der Darm stammte von einem Schweine, das 2 Tage gehungert hatte und nach Abtrennung des Dickdarmes ohne Auswaschung des Dünndarmes 3 Stunden lang mit Schweinsblut durchblutet wurde.

Versuch VI. Der Darm stammte von einem Schweine, das 2 Tage gehungert hatte und ohne Abtrennung des Dickdarmes, der zu einem kleinen Theil auch injicirt war, 4 Stunden lang mit Schweinsblut durchblutet wurde.

Es zeigten sich also keine Vermehrungen der Abbauproducte.

In diesen Versuchen konnte wohl von einer Abtödtung des Gewebes nicht gesprochen werden, und es durfte aus dem Ausbleiben der Abbauproducte geschlossen werden, dass die Passage des Blutes durch die Darmwandung keinen Abbau von Eiweiss mit sich bringe.

Die Möglichkeit, dass es sich zwar nicht um Abbau, aber um Präparirung des coagulirbaren Eiweisses handle, wird erst im Folgenden berücksichtigt.

Es blieb für die Erklärung der Veränderung des Blutes bei der Passage des Darmes nur übrig, anzunehmen, dass Abbauproducte aus dem Darmlumen resorbirt und der Leber zugeführt werden. Zur Klarstellung dessen wurde nun ein Versuch durchgeführt, bei dem eine Durchblutung an einem Hungerdarm vorgenommen wurde, in dessen Lumen eine Lösung von Trypsin eingeführt worden war.

Es war nöthig, an einem Hungerdarm zu arbeiten, um nicht die Möglichkeit zu setzen, dass aus der Darmwandung von der Nahrungsresorption zurückgebliebene Reste im Versuche zur Resorption kämen.

Die Trypsinlösung schien als Resorptionsmaterial praktischer als Peptonlösung, weil erstens, wie die Analyse derselben zeigte, sowohl coagulirbares Eiweiss, wie nicht coagulirbare Eiweissabbauproducte in derselben vorhanden waren, dann aber durch deren Wirkung auf den, wenn auch spärlich vorhandenen, Darminhalt verschiedenste Eiweissabbauproducte zu erwarten waren.

Thatsächlich fand sich bei diesem Versuch zum ersten Male Vermehrung der nicht coagulablen stickstoffhaltigen Bestandtheile des Durchblutungsblutes.

Versuch VII. Der Darm stammt von einem Schweine, das zwei Tage gehungert hat und wird ohne Ablösung des Dickdarmes vom Dünndarme aus mit einer 1 proc. Kochsalzlösung ausgespült und dann mit 250 ccm einer Trypsinlösung (20 g Trypsin Merk im Liter Wasser gelöst) gefüllt und dann durch 2 Stunden durchblutet.

Die Betrachtung der Tabelle zeigt zum ersten Male eine in Betracht kommende Zunahme von Eiweiss-Abbauproducten, die hauptsächlich die durch Zinksulfatsättigung nicht fällbaren Antheile und unter diesen hauptsächlich die durch Phosphorwolframsäure fällbaren betrifft. Die ungleichmässige Vermehrung der einzelnen Bestandtheile schützt gleichzeitig davor, die Vermehrung einfach als Ergebniss einer Blutconcentration ansehen zu müssen.

So wichtig nun für die Beurtheilung der Verwendbarkeit des Durchblutungsvorganges war, dass sich endlich in der Vermehrung der nicht

Digitized by Google

Die Zahlen der Tabelle beziehen sich auf 100 ccm Blut.

	Versuch VII. Durchblutung nach Einführung einer Trypsinlösung in den Hungerdarm	
	Beginn	Schluss
Gesammt-N des Blutes	2,48 g	2,9 g
Gesammt-N nach Coagulation	0,025 „	0,044 „
N der Zinksulfatfällung	0,02 „	0,022 „
N des Zinksulfatfiltrates	0,005 „	0,022 „
N der Gerbsäurefällung	0,015 „	0,021 „
N der Phosphorwolframsäurefällung	0,007 „	0,017 „
N des Phosphorwolframsäurefiltrates	0,0026 „	0,006 „
Specifisches Gewicht	1,047 „	1,052 „
Zahl der rothen Blutkörperchen	4 000 000	4 400 000
Chlornatriumgehalt	0,059 g	0,07 g
Eisengehalt (Fe_2O_3)	0,073 „	0,08 „
Aetherextract	0,3 „	0,41 „

coagulirbaren stickstoffhaltigen Bestandtheile im Blute ein Beweis für stattgefundene Resorption gefunden hatte, so zeigte sich andererseits schon bei oberflächlicher Betrachtung, dass die gefundene Vermehrung gewiss nicht hinreiche, um damit den Abbau der stickstoffhaltigen Bestandtheile des Körpers selbst im Hungerzustande zu erklären, geschweige denn die Stoffwechselgrösse des Stickstoffes bei Fütterung. Zunächst mussten nun die Verhältnisse am Darme während der Verdauung studirt werden. Es geschah dies sowohl am Schweinedarm, etwa ca. 12 Stunden nach Fütterung, wie am Hundedarm ca. 5—6 Stunden nach Fütterung.

Die Resultate sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt.

Die Zahlen der Tabelle beziehen sich auf 100 ccm Blut.

	Versuch VIII.		Versuch IX.		Versuch X.	
	Durchblutungen am „gefütterten" Darm					
	Beginn	Schluss	Beginn	Schluss	Beginn	Schluss
Gesammt-N d. Blutes	2,79 g	2,9 g	2,56 g	2,72 g	3,1 g	3,3 g
Gesammt-N n. Coagulation	0,045 „	0,054 „	0,053 „	0,064 „	0,047 „	0,056 „
N. d. Zinksulfatniederschlages	0,015 „	0,019 „	0,007 „	0,008 „	0,023 „	0,025 „
N. d. Zinksulfatfiltrat.	0,030 „	0,035 „	0,045 „	0,056 „	—	—
N. d. Gerbsäureniederschlages	0,013 „	0,019 „	0,015 „	0,017 „	0,030 „	0,034 g
N. d. Phosphorwolframsäureniederschl.	0,008 „	0,012 „	—	0,008 „	0,005 „	0,005 „
N. d. Phosphorwolframsäurefiltrat	0,022 „	0,022 „	0,036 „	0,036 „	0,014 „	0,016 „
Specifisches Gewicht	1,054 „	1,055 „	1,053 „	1,057 „	1,058 „	1,061 „
Zahl der rothen Blutkörperchen	5 500 000	5 900 000	4 700 000	5 500 000	6 400 000	6 900 000
Chlornatriumgehalt.	1,1 g	1,1 g	1,0 g	1,0 g	1,1 g	1,1 g
Eisengehalt (Fe_2O_3)	0,095 „	0,1 „	0,08 „	0,086 „	0,098 „	0,11 „

Digitized by Google

Versuch VIII. Der Darm entstammte einem Schwein, das 12 Stunden vor dem Schlachten gefüttert worden war; der obere Theil des Darmes war mit grob verkleinerten Speiseresten (Maiskörner) gefüllt, die Chylusgefässe als volle weisse Stränge deutlich sichtbar; die Durchblutung wurde ohne Eröffnung oder Entleerung des Darmes und ohne Abtrennung des Dickdarmes 2 Stunden lang durchgeführt.

Versuch IX. Der Darm entstammte einem Hunde, der 5 Stunden vorher gefüttert worden war; der Darm war mit Nahrungsresten gefüllt, die Chylusgefässe mit Chylus voll und wurde 1 Stunde lang mit eigenem Blute durchblutet.

Versuch X. Der Darm entstammte einem Schwein, das 12 Stunden vor dem Schlachten gefüttert worden war. Darminhalt mässig reichlich; die Chylusgefässe nicht besonders gefüllt; der Darm wurde ohne Abtrennung des Dickdarmes 2 Stunden durchblutet.

In allen Fällen zeigt die Tabelle das immerhin überraschende Bild, dass die Vermehrung der nicht coagulablen stickstoffhaltigen Bestandtheile, wenn sie auch stets zu constatiren ist, relativ klein ist, gewiss nicht grösser, als wie im Hungerdarm nach Trypsineinfuhr zu constatiren war.

Es wäre auch hier wieder zu berücksichtigen gewesen, dass die Resorption des Darminhaltes eine ungenügende hätte sein können, wenn nicht die Berücksichtigung des Gesammtstickstoffes im Blute vor und nachher für nachher eine entschiedene Vermehrung zeigen würde, eine Vermehrung, die, wie die Berücksichtigung des Eisen- und Kochsalzgehaltes zeigt, nicht vielleicht von Concentration des Serums oder des Blutes herrühren kann.

Es wird also während der Durchblutung des in Verdauung befindlichen Darmes nur in sehr geringer Menge nicht coagulables stickstoffhaltiges Material aufgenommen, der Hauptsache nach aber coagulables.

Sehen wir uns nun auch die Stickstoffwerthe der früheren Durchblutungsversuche an, so sehen wir an allen eine Bestätigung dieser Thatsache. Denn sowohl bei den Versuchen mit ausgewaschenen Därmen, wie bei den Versuchen mit Hungerdärmen fehlen diese Zunahmen des Gesammtstickstoffes, was auch ein Beweis dafür ist, dass die Technik der Versuche belanglos für diese Vermehrung ist.

Nur beim Versuche mit Einführung von Trypsin finden wir starke Zunahme des Eiweissstickstoffes im Blute nach der Durchblutung. Es konnte demnach keinem Zweifel mehr unterliegen, dass die weitaus grösste Hauptmenge des stickstoffhaltigen Resorptionsmateriales in der Form von coagulablem Eiweiss im Blute der Porta erscheint.

Die Menge des nicht coagulablen Materiales ist viel zu gering, um als Erklärung für die vom Körper ausgeschiedenen Eiweissabbauproducte herangezogen zu werden.

Es sei hier noch ein Versuch angeführt, der zu dem Behufe unternommen wurde, um vielleicht aus einer recht grossen Quantität Portablut eines in Verdauung befindlichen Thieres doch nennenswerthe Mengen der nicht coagulablen stickstoffhaltigen Substanzen zu erhalten.

Digitized by Google

Versuch XIII. Einem 25 kg schweren Hund wird 5 Stunden nach Fütterung zunächst Femoralisblut entnommen und dann der Hund aus der Vena portae langsam während 20 Minuten verbluten gelassen.

Darm gefüllt, Chylusgefässe injicirt.

Es wurden 1200 ccm Blut gewonnen; nach dem Ausfliessen des Blutes wird eine Canüle in die Aorta eingebunden, und werden die Darmgefässe mit ca. 2000 ccm 0,85 proc. körperwarmer Kochsalzlösung ausgespült, was 25 Minuten lang dauerte, also weiterer Resorption genügend Zeit liess.

Dass auch dieses Spülwasser noch reichliche Resorptionsproducte aus dem Darme aufnahm, geht daraus hervor, dass der Zuckergehalt der Darmgefässspülflüssigkeit 0,21 pCt. Zucker betrug, während der Zuckergehalt des ausfliessenden Portablutes 0,30 pCt. betrug.

Versuch XI.

Serumuntersuchung bei einem langsam aus der Porta während der Verdauung verbluteten Hunde.

	Für 1000 ccm Femoralis-serum	Für 1000 ccm Porta-serum	Spül-wasser
Gesammt-N des Serums	10,2 g	11,1 g	— g
Gesammt-N des eiweissfreien Filtrates	0,39 „	0,4 „	0,20 „
N des Zinksulfatniederschlages	0,10 „	0,11 „	0,04 „
N des Gerbsäureniederschlages	0,14 „	0,14 „	0,048 „
N des Phosphorwolframsäureniederschlages	0,05 „	0,06 „	0,012 „
N des Phosphorwolframsäurefiltrates	0,17 „	0,20 „	0,14 „
Ammoniak mit Nessler'schem Reagens	Spuren	Spuren	Spuren

In diesem Versuche, wo eine sicherlich genügend grosse Blutquantität untersucht wurde und überdies jede Zahl doppelt bestimmt wurde, ist vor Allem eine deutliche Zunahme des N des Serums zu constatiren, die fast nur auf der Zunahme coagulabler Substanz beruht.

Die Zunahme kann hier nicht Folge der Concentration sein, denn sonst müssten auch die nicht coagulirbaren Antheile eine Concentrirung zeigen: denn hier handelt es sich ja nur um das Serum, bei dem Concentrationsänderungen, wie sie beim Blute durch mehr oder weniger der rothen Blutkörperchen vorkommen, gar nicht in Betracht kommen.

Auch die Spülwasseruntersuchung zeigt ein beachtenswerthes Resultat in der relativen Vermehrung der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanzen; denn obwohl die Gesammtmenge der nicht coagulablen N-haltigen Substanzen in 2000 ccm weniger als die Hälfte des Portablutes in 1000 ccm zeigt, beträgt der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare Antheil mehr als $^2/_3$ der gleichen Rubrik des Portablutes.

Nirgends aber findet sich auch nur der geringste Anhaltspunkt für jene Ammoniakvermehrung, die von Zaleski[1]) angenommen wurde.

1) Nencki und Zaleski, Arch. f. exp. Path. u. Ther. 35. 385. Siehe auch Winterberg, Wiener klin. Wochenschr. 97. No. 14.

Digitized by Google

Im Sinne unserer ursprünglichen Fragestellung musste nun angenommen werden, dass dieses synthetische Eiweiss der Darmresorption so präparirt sei, dass es beim Durchtritt durch die Leber leicht zerfalle.

Nach zwei Richtungen mussten sich deshalb die weiteren Untersuchungen bewegen.

1. Welcher chemischen Natur ist dieses?
2. Zerfällt dieses Eiweiss besonders leicht in der Leber?

Für die Beurtheilung der chemischen Natur der Substanzen, in der der Organismus aus dem Darme Eiweissmaterial resorbirt, war es vor Allem wichtig, klarzustellen, bis zu welchem Grade die Eiweisskörper der Nahrung im Darmlumen abgebaut werden.

Diese Frage, die durch ältere Versuche dahin beantwortet schien, dass der grösste Theil der Eiweisskörper als Pepton zur Resorption gelange, ist gerade in jüngster Zeit wieder untersucht worden und zwar mit der Angabe eines zu der alten Ansicht ganz entgegengesetzten Resultates.

Anregend hierzu war vor Allem der Befund des Erepsins durch Cohnheim[1]), welches ja Deuteroalbumosen sehr rasch in krystallinische Producte spaltet.

Sowohl Cohnheim als Kutscher und Seemann[2]) geben an, bei ihren diesbezüglichen Untersuchungen diese krystallinischen Producte insbesondere Leucin und Tyrosin im Darminhalt reichlich, dagegen Biuretreaction nicht oder nur in Spuren gefunden zu haben, und dies gab Grundlage zu der Annahme, dass überhaupt im Darme der Abbau der Eiweisskörper bis zu den Amidosäuren stattfinde und dass erst aus diesen weit abgebauten Bruchstücken der Eiweisskörper im Organismus die Synthese des Eiweisses erfolge.

Diese Untersuchungen wurden aber nicht quantitativ in Bezug auf den ganzen Darminhalt gemacht.

Gerade bei unseren Versuchen war es daher naheliegend und nothwendig, den „Darminhalt“ quantitativ wenigstens auf die bekannteren Gruppen des Eiweissabbaues zu untersuchen.

Die Versuchsanordnung hierbei war die, dass während oder unmittelbar nach Beendigung des Versuches der Darminhalt leicht ausgestreift eventuell auch mit Wasser ausgespült wurde, und nachdem ganz grobe Nahrungsreste durch lockere Gaze abfiltrirt waren, vom gleichmässig gemischten Filtrat

Gesammt-N,
N der Essigsäurefällung,
N der coagulirbaren Substanz (ohne Essigsäurekörper),
N der nicht coagulirbaren Substanzen,
N aus dem Filtrat nach der Coagulation,
N der durch Gerbsäure, sowie

---

1) O. Cohnheim, Zeitschr. f. phys. Chem. 33. 451. 1900. — 35. 134. 1902. — 36. 19. 1902.

2) Kutscher und Seemann, Zeitschr. f. phys. Chem. 34. 38. 1901. — 38. 432. 1902.

Digitized by Google

Absolute Werthe der
(In Cubikcentimetern der zur Kjeldahl-

Versuchs-No.	VII.		VIII.		IX.		X.	XII.	
	Hund mit Trypsin-einfuhr		Gefütterter Hund		Schwein		Ge-füttert. Hund	Eck'scher Fistel-Hund	
	a vor	b nach	a oben	b unten	a oben	b unten	oben	a oben	b unten
	ccm		ccm		ccm		ccm	ccm	
Menge des Darminhaltes	180	150	200	80	180	280	30	50	30
Gesammt-N . . .	116,0	64,8	93,0	—	267,0	380,0	—	84,0	46,0
N der Essigsäurefällung	—	—	40,0	—	34,5	158,0	2,9	13,2	8,4
N der coagulablen Substanz	28,0	9,0	—	—	—	30,0	32,0	3,2	2,8
N der eiweissfreien Filtrate	86,0	32,8	52,0	33,8	233,5	192,0	40,0	68,4	35,6

Procent-Verhältnisse der
(Bezogen auf N des eiweissfreien

N der eiweissfreien Substanz	100	100	100	100	100	100	100	100	100
N der Zinksulfatfällung	13,8	34,7	—	27,7	—	—	—	—	—
N der Gerbsäurefällung	16,9	40,2	64,7	15,4	59,3	48,8	25,0	8,9	7.8
N des Phosphorwolframsäureniederschl.	13,6	28,8	5,7	32,4	23,4	19,7	15,0	23,8	12,3
N des Phosphorwolframsäurefiltrats .	69,0	30,5	28,8	52,0	16,2	31,2	60,0	68,1	79.5

Biuret-, Chinon-, Tryptophanreaction war stets nachweisbar. Ammoniak

N der nach dieser Fällung noch durch Phosphorwolframsäure fällbaren und nicht fällbaren Antheile

bestimmt wurden.

Ausserdem wurde stets auf Biuret-, Nessler'sche, Tryptophan- und Chinonreaction, sowie hie und da auf die im coagulirten Filtrate durch Zinksulfatsättigung fällbaren Substanzen nachgesehen.

Die gefundenen Stickstoffwerthe sind in der Tabelle der leichteren Uebersicht wegen direct in Cubikcentimern der $^1/_4$ Normallauge angegeben und des besseren Vergleiches halber auf 100 ccm $^1/_4$ Normallauge des coagulirten Filtrates berechnet.

Die Berechnung auf Gesammt-N hätte in unserem Falle keine Berechtigung, da die ganz unlöslichen Bestandtheile der Nahrung, sowie die durch Essigsäure fällbaren und auch die coagulirbaren als der Verdauung gar noch nicht zugänglich geworden, nicht in Betracht für die Entscheidung der Frage kommen, wie das Verhältniss zwischen den Verdauungsproducten im Darmlumen sei.

Die Tabellen zeigen nun vor allem, dass die Annahme einer vollkommenen Spaltung bis zu den Amidosäuren ganz unberechtigt ist.

Digitized by Google

Darminhalt-Untersuchung.

Bestimmung verwendeten $^1/_4$ N.-Lauge

XIX.		XX.		XXI.		XXIV.		XXVIII.	XXIX.	XXXI.
Gefütterter Hund		Gefütterter Hund		Gefütterter Hund		Hund nach 1tägigem Hungern gefüttert		Gefüttert. Schwein	Gefüttert. Hund	Gefüttert. Hund
a oben	b unten	a vor	b nach	a oben	b unten	a oben	b unten			
ccm		ccm		ccm		ccm		ccm	ccm	ccm
90	—	120	250	300	350	150	20	600	120	180
115,0	56,0	28,0	55,0	602,0	364,0	247,8	26,0	1728,0	78,5	188,0
44,0	—	—	10,0	—	—	—	—	—	18,7	—
8,0	—	1,6	7,1	20,0	12,5	—	—	525,0	—	52,0
64,0	47,0	27,0	37,6	321,0	215,0	123,8	25,8	522,0	57,0	135,8

einzelnen N-Substanz-Gruppen.

Filtrates = 100 ccm $^1/_4$ N.-Lauge.

100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
—	7,0	19,0	29,0	—	—	—	—	—	—	—
17,2	21,0	22,2	37,6	30,0	17,2	15,3	12,2	28,5	39,2	13,9
25,0	28,0	18,5	41,6	39,5	39,5	26,8	28,0	21,6	24,9	30,6
57,8	50,4	59,2	19,7	31,4	43,2	57,9	52,5	49,2	28,1	55,2

war mit Nessler'schem Reagens nur in Spuren nachweisbar.

Es hat sich fast stets nicht nur deutliche und oft reichliche Biuretreaction im Filtrate nach Coagulation nachweisen lassen, sondern es können die durch Gerbsäure und Phosphorwolframsäure fällbaren Substanzen sogar 60 pCt. des vorhandenen Stickstoffwerthes ausmachen (VIIIa, IX, XXIX). Allerdings sinkt dieser Werth auch auf ca. 50 pCt. (XXVIII, VIIIb, XXXI) und nur in 2 Fällen unter fast 20 Fällen auf ca. 30 pCt. (XII und VIIa).

Die nähere Durchsicht der Fälle lässt Anhaltspunkte dafür gewinnen, was hierbei ausschlaggebend ist.

In einer Reihe von Fällen wurde die obere und untere Hälfte des Dünndarminhaltes getrennt untersucht. Da zeigt sich deutlich, wie das Verhältniss wechselt.

In der oberen Hälfte schwankt der Stickstoffgehalt der durch Gerbsäure und Phosphorwolframsäure fällbaren nicht coagulabeln Substanzen zwischen 82 bis 69 pCt. In der unteren Hälfte sinkt er von 68 bis 56 pCt.

Man kann also vor allem nicht für die ganze Länge des Darmes gleichmässigen Abbau annehmen; es ist ganz begreiflich, dass in der

Digitized by Google

unteren Hälfte der eingreifendere Abbau zum Vorhandensein grösserer Mengen krystallinischer Producte führen kann.

Noch ein zweiter Umstand kann aber begreiflicher Weise auf das Verhältniss der Abbauproducte von Einfluss sein; der Zeitpunkt der Verdauung. Am Schlusse der Verdauung mag es naturgemäss leicht zu einem Ueberwiegen krystallinischer Producte sogar unter Fehlen von biuretgebenden Substanzen kommen. Dies zeigt sich deutlich in den Fällen XIIa und b, deren geringe absolute Ziffer schon erkennen lassen, dass der Verdauungsact um diese Zeit eigentlich fast abgelaufen sein musste. Hier findet sich auch in der oberen Hälfte des Darmes schon das Verhältniss von 32 : 68 und dementsprechend in der unteren Hälfte 20 : 80, in Bezug auf die durch Phosphorwolframsäure fällbaren und nicht fällbaren Substanzen.

Noch ein dritter Umstand wird bei der Beurtheilung dieser Verhältnisse stets zu berücksichtigen sein: Die Resorptionsbedingungen.

Sehr lehrreich sind in dieser Beziehung die Fälle VIIa und b und XXIVa und b. VIIa und b betrifft die Untersuchung des Darminhaltes am Beginn und am Schluss des Versuches.

Am Schluss des Versuches, aber der Zeit nach später, finden sich relativ weit weniger „krystallinische" Producte als vorher, was ja mit dem vorher Gesagten zu contrastiren scheint. Die Lösung des scheinbaren Widerspruches ergiebt sich daraus, dass es sich um einen Schweinsdarm handelte, der während der Herstellung des künstlichen Blutkreislaufes längere Zeit auf 40° gehalten wurde, wobei zwar die Spaltung der Eiweisssubstanzen im Darmlumen weiter gehen konnte, nicht aber deren Resorption und daher die verhältnissmässig hohe Zahl von 60 pCt. durch Phosphorwolframsäure nicht fällbarer stickstoffhaltiger Substanzen.

Während des Durchblutungsversuches setzt nun die Resorption ein und damit ist dann die besonders starke Abnahme gerade der „krystallinischen" Substanzen leicht verständlich.

In ähnlicher Weise verhält es sich bei Fall XXIVa und b, der obere und untere Hälfte des Darminhaltes betrifft und wo auch in der unteren Hälfte weniger krystallinische Substanzen sich finden, als in der oberen; in diesem Falle war die Ursache der Resorptionsbehinderung im oberen Theile die Abbindung eines Theiles der Porta gelegentlich der Vereinigung der Porta mit der Cava zur Herstellung eines Kreislaufes mit Ausschaltung der Leber.

Solche Momente mögen erklären, dass bei den Fällen von Kutscher und Seemann so ganz abweichende Beobachtungen gemacht wurden; für die Norm aber kann es gar keinem Zweifel unterliegen, dass die ursprünglichen Beobachtungen, die einen hauptsächlichen Abbau bis zu den noch biuretgebenden Substanzen ergeben haben, die richtigen sind.

Es stimmt dies auch zu den Beobachtungen, die Zunz[1]) über das Verhältniss der einzelnen Eiweissverdauungsproducte im Dünndarm festgestellt hat.

Während im Beginne ca. 79—98 pCt. der Eiweisskörper als Albu-

1) E. Zunz, Hofm. Beitr. 3. 339.

Digitized by Google

mosen sich vorfinden, finden sich in den späteren Stadien 56 pCt. in weiter abgebauten Producten vor.

Es ist ja allerdings nach den experimentellen Versuchen O. Löwi's und anderer[1]) gar nicht mehr zu zweifeln, dass mit weit abstehenden Spaltungsproducten des Eiweisses eine Erhaltung des Lebens möglich ist. Eine andere Frage ist, wie es sich damit in der Norm des gewöhnlichen Lebens verhält. Darüber können uns nur die Untersuchungen des Dünndarminhaltes belehren. Gerade für diesen Zweck sind auch Untersuchungen am Darm des Menschen bei in der Verdauung gestorbenen Personen möglich, — denn da fällt jener Einwand weg, der stets gegen die Verwendbarkeit dieser Untersuchungen angeführt wird; dass nämlich die Resorption die gelösten Bestandtheile wegführen und die Untersuchung sie daher nicht finden könne. In solchen Fällen erlischt wohl die Resorption, die Verdauungsfaktoren arbeiten aber wohl noch eine Zeit lang weiter.

Solche Fälle sind schon im Jahre 1901 im hiesigen Institut durch Dr. Laufer[2]) untersucht worden, und es stellte sich dabei heraus, dass ohne Bestehen pathologisch-anatomischer Darmerkrankung von dem im Darme vorhandenen N nur 26—34 pCt. durch Phosphorwolframsäure nicht fällbar sind.

Da bei dieser Gewinnungsart des Darminhaltes höchstens ein zu weitgehender Abbau gefunden werden kann, entfällt jeder Grund für die in den letzten Jahren so häufig vertretene Annahme von einem von vornehcrein im Darme erfolgenden Abbau des ganzen Nahrungseiweisses zu krystallinischen Producten.

Die Untersuchungen bezüglich der chemischen Natur der durch Darmresorption aufgenommenen Eiweisskörper begannen damit, dass Serum von Portalblut mit dem Serum vom Femoralisblut in Bezug auf die verschiedenen dabei auftretenden Coagulationstemperaturen verglichen wurde.

Es erschien möglich, bei dieser Art Fractionirung bei verschiedenen Temperaturen einen Hinweis zu erhalten, in welcher Fraction der neue Körper zu suchen sei.

Waren nun auch die ersten diesbezüglichen Versuche insoferne günstig, als sich im Portaserum eine reichliche Ausscheidung bei 68 bis 70° C. ergab, der im Femoralisblut nur eine minimale Trübung entsprach, so zeigt sich doch in weiteren Versuchen, dass die Coagulations-Temperaturen gegen ganz geringfügige Reactionsunterschiede so empfindlich waren, dass nicht nur keine einheitlichen Werthe erhalten werden konnten, sondern diese Art Prüfung im nativen Serum sehr leicht zu Irrthümern zu führen schien.

---

1) O. Löwi, Exp. Arch. 48. 303. 1902. — Heuriquez und Hansen, Zeitschrift f. phys. Chemie. 43. 417. 1905. — Henderson und Dian, Amerik. Journal f. Phys. 9. 356. 1903. — Lesser, Zeitschr. f. Biol. 45. 497. 1904 und Hansen, Zeitschr. f. phys. Chemie. 43. 417. 1905.

2) L. Laufer, Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Therap. 1901/02. V. 6.

Digitized by Google

Es wurde darum zunächst nachgesehen, welche der bekannten Eiweissfractionen mit schwefelsaurem Ammon eine Vermehrung erkennen lasse.

Die Feststellung der Verhältnisse unter den einzelnen Serumeiweissfractionen des Verdauungsblutes erforderte die Wiederholung der schon beschriebenen Versuche, die in relativ grosser Zahl angestellt werden mussten, indem auch hier wieder die Factoren der verschiedenen Concentrationen des Serums oder der Zeitpunkt der Verdauung ein einsinniges Resultat erschwerten.

Selbst bei ziemlich gleicher Versuchsanordnung ergaben sich Unterschiede in Bezug auf die Resorptionsfähigkeit des Verdauungsmaterials ebenso wie die Operation bei verschiedenen Thieren verschieden lange Zeit in Anspruch nahm und ausserdem durch den Brechact während der Narkose Nahrungsmaterial hier und da in Wegfall kam und somit die Mengen Nahrungsmaterial, die ins Portablut gelangen konnten, sehr verschieden waren.

So kam es, dass in einer Reihe von Versuchen Porta- und Femoralis Blut gar keine Aenderungen zeigte.

Eiweissfractionen von Femoralis- und Portaserum vor und nach der Durchblutung des Darmes im Hunde.

(Die Zahlen der Tabelle bedeuten Cubikcentimeter $^1/_4$ N.-Lauge für 100 ccm Serum.)

	XII		XIII		XIV	
	femor.	porta	femor.	porta	femor.	porta
Specifisches Gewicht des Serums . . .	1,029	1,028	1,028	1,028	1,027	1,026
Gesammt-N des Serums	370,0	320,0	350,0	330,0	280,0	250,0
N des Euglobulin	90,0	86,0	52,0	47,0	60,0	51,0
N des Pseudoglobulin	90,0	76,0	74,0	74,0	57,0	57,0
N des Albumin	175,0	146,0	205,0	193,0	136,0	150,0
N der nicht coagulirbaren Substanzen .	15,0	12,0	19,0	16,0	27,0	22,0
Gewicht des Hundes	8—10 kg					

Das scheinbar Widerspruchsvolle dieser Befunde fand seine Aufklärung in der durch den Vergleich des Gesammt-N gestützten Annahme, dass gar keine nennenswerthe Aufnahme von N stattgefunden habe.

Die als weitere Unterstützung dieser Erklärung unternommenen Analysen bei 2—3 tägigem Hungerzustand des Darmes ergaben auch wirklich ein dem entsprechendes Resultat.

Eine Bestätigung findet diese Annahme durch die Betrachtung der Analyse der gleichzeitig untersuchten betreffenden Darminhalte.

	Fall XII	Fall XIV	
Menge der Darminhalte	30 ccm	80 ccm	
Gesammt-N der nicht coagulirbaren Substanzen	100	100	
N der Gerbsäurefällung	74	10,9	Procentwerthe bezogen auf
N d. Phosphorwolframsäureniederschlages	4,7	30,0	Gesammt-N der n. coagul.
N des Phosphorwolframsäurefiltrates . .	20,0	58,2	Subst. = 100 ccm $^1/_4$ Lauge

Digitized by Google

Bei Fall XII sind überhaupt nur 30 ccm dem Darminhalt zu entnehmen.

Bei Fall XIV ist die Menge des Darminhaltes beträchtlicher, aber es zeigt sich, dass in dem letzten Falle der Stickstoff der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanzen 58 pCt. beträgt, während im Fall XIV nur 20 pCt.

Es dürfte dies den hohen Extractiv-N bei Fall XIV erklären.

Eiweissfractionen von Femoralis- und Portaserum vor und nach Durchblutung des Darmes beim Hunde nach 2—3tägigem Hunger.

(Die Werthe geben die Cubikcentimeter $^1/_4$ Lauge der Kjeldahl-Bestimmung für 100 ccm Serum an.)

	XVII		XVIII		XIX	
	femor.	porta	femor.	porta	femor.	porta
Specifisches Gewicht	1,025	1,030	1,025	1,030	1,031	1,030
Gesammt-N des Serums	325	335	314	335	345	325
N des Euglobulin	52	56	57	47	74	72
N des Pseudoglobulin	48	48	49	46	51	53
N des Albumin	187	189	168	198	190	178
N der nicht coagulirb. Substanz d. Blutes	5,8	6,2	4,0	4,4	3,0	2,2
Gewicht des Hundes	8—10 kg					

Gewiss boten diese Analysen eine Gewähr dafür, dass die Methodik des Versuches der Analyse genügend verlässlich sei und dass dadurch allein keine Differenzen vorgetäuscht werden könnten.

Um so überzeugender dürfen darum jene Analysen hingestellt werden, bei denen sich nennenswerthe Differenzen in den Pseudoglobulinfractionen gefunden haben.

Eiweissfractionen von Femoralis- und Portaserum vor und nach Durchblutung des Darmes im gefütterten Hunde nach Fütterung.

(Die N-Werthe geben die Cubikcentimeter $^1/_4$ Lauge der Kjeldahl-Bestimmung für 100 ccm an.)

	XVIII.		XIX.		XX.		XXI.	
	femor.	porta	femor.	porta	femor.	porta	femor.	porta
Specif. Gew. des Serums	1,027	1,029	1,026	1,027	1,025	1,026	1,028	1,030
Gesammt-N des Serums	350,0	375,0	292,0	318,0	268,0	280,0	360,0	390,0
N des Euglobulin	149,0	146,0	62.0	63,5	94,0	90,0	125,0	121,0
N des Pseudoglobulin	50,0	70,0	75,0	89,0	70,0	90,0	125,0	150,0
N des Albumin	147,0	149,0	150,0	157,0	92,0	90,0	99,0	105,0
N der nicht coagulirbaren Substanz	9,4	10,0	5,0	8,5	10,0	10,0	11,0	14,0
Gewicht des Hundes	12 kg alter Hund, brüchige Gefässe		10 kg junger Hund		10 kg		40 kg	
					beide Hunde hatten vor der letzten Fütterung gehungert			

Digitized by Google

In Fall XXI wurden die nicht coagulablen Antheile noch eingehender untersucht.

Die Werthe gelten für 100 ccm Blut und geben die Cubikcentimeteranzahl $^1/_4$ Lauge der Kjeldahl-Bestimmung an.

	Art. femoralis	Vena portae
Gesamt-N	7,4	9,2
N der Zinksulfat-Fällung	1,6	2,3
N der Gerbsäure-Fällung	2,1	3,1
N d. Phosphorwolframsäure-Niederschl.	0	0
N des Phosphorwolframsäure-Filtrats .	4,8	6,1

Die Zahlen bilden nur eine specielle Bestätigung der aus der obigen Analyse hervorgehenden Thatsache, dass die nicht coagulirbaren Antheile keine wesentliche Vermehrung ergeben.

Die gefundenen Vermehrungen in der Pseudoglobulin-Fraction sind genügend gross, um als vollkommen verlässlicher Nachweis der stattgefundenen Resorptionsvermehrung angesehen werden zu können.

Da es sich um Serum handelt, ist jede Möglichkeit der Concentrationsänderung durch geänderte Blutkörperchenbeimengung ausgeschlossen und die einseitige Vermehrung eines Bestandtheiles schliesst ebenfalls jede Concentrationsänderung als Ursache der gefundenen Vermehrung aus.

Trotzdem muss es als auffallend erscheinen, wenn bei 1—2 Stunden Circulation des Blutes lediglich vom Herzen zum Darme nicht mehr als ca. 2 g Eiweiss zur Anhäufung gelangen, wie man nach obigen Daten ausrechnen kann.

Es konnte dies entweder in mangelhafter Resorption liegen, oder darin seinen Grund haben, dass die Anhäufung eben nur in einem bestimmten Grade möglich sei und der Ueberschuss aus dem Blute wieder an die Organe, eventuell an das Darmlumen abgegeben werde.

Um nun wenigstens die aus dem Darme resorbirten Mengen bestimmen zu können, haben wir eine geänderte Versuchsanordnung angewendet.

Wir versuchten am Hungerthier, also bei leerem Darm, nachdem arterielles Blut abgenommen war, in den Darm Nährlösung zu injiciren und dann ohne eine weitere Aenderung vorzunehmen, nach kürzerer und längerer Zeit das Thier aus der Pfortader langsam verbluten zu lassen.

Die Dauer des Ausblutenlassens war auf 15—20 Minuten berechnet, so dass doch eine nennenswerthe Materialmenge aus dem Darme in das ausfliessende Blut aufgenommen werden konnte.

Aus der Untersuchung der Menge der am Schlusse des Experimentes im Darm befindlichen Nährlösung konnte die ganze resorbirte Nahrungsmenge bestimmt und auch im Zusammenhang mit der verflossenen Zeit berechnet werden, wie viel auf die Viertelstunde entfalle. Es wurden zwei solcher Versuche durchgeführt, bei dem ersten $^1/_4$ Stunde, bei dem

Digitized by Google

zweiten $1^1/_2$ Stunden nach Einführung der Nährlösung die Verblutung vorgenommen. In beiden Fällen lässt sich thatsächlich die resorbirte N-Menge leicht berechnen.

In beiden Fällen wurden 300 ccm einer Nährlösung mit einem Gehalte entsprechend 1170 ccm $^1/_4$ Normallauge injicirt.

In Fall I waren nach einer halben Stunde (dem Schlusse der Verblutung) ca. 50 ccm Flüssigkeit mit einem Gehalte entsprechend $^1/_4$ Normallauge resorbirt, demnach für 15 Minuten ca. 97 ccm.

Im zweiten Falle fehlen 200 ccm Flüssigkeit; es sind demnach N im Werthe von 780 ccm $^1/_4$ Normallauge resorbiert worden, was für 20 Minuten 195 ccm $^1/_4$ Normallauge ergiebt.

5 ccm der Nährlösung wurden für Gesammt-N kjeldahlisirt.

100 ccm der Lösung wurden coagulirt, filtrirt und der Niederschlag kjeldahlisirt.

Nach dem Coaguliren gibt das Filtrat starke Fällung mit Essigsäure, es wurde abfiltrirt, der Niederschlag mit kohlensaurem Natron gelöst und die Hälfte kjeldahlisirt. Das Essigsäurefiltat wurde halbirt und die eine Hälfte mit Zinksulfat $^1/_{10}$ und dann $^1/_3$ gesättigt, filtrirt und die Niederschläge kjeldahlisirt.

Dann mit Zinksulfat noch ganz gesättigt und dieser Niederschlag ebenfalls kjeldahlisirt.

Die zweite Hälfte des Essigsäurefiltrates wurde mit Gerbsäure gefällt und der Niederschlag kjeldahlisirt.

Das Gerbsäurefiltrat wurde mit Phosphorwolframsäure gefällt und der Niederschlag sowie das Filtrat wurden kjeldahlisirt.

N-Werthe für 100 ccm Witte-Nährlösung in Cubikcentimetern $^1/_4$ Lauge der Kjeldahlbestimmung.

Gesammt-N	390,0
N des coagulirten Niederschlages	95,0
N des Essigsäureniederschlages nach Coaguliren	41,8
N des Gerbsäureniederschlages	209,0
N des Phosphorwolframsäureniederschlages	38,4
N des Phosphorwolframsäurefiltrates	12,0
N des $^1/_{10}$ Zinksulfatniederschlages	35,0
N des $^1/_3$ „	32,4
N der Ganzsättigung mit Zinksulfat	131,3

Eiweissfractionen von Femoralis- und Portaserum kurze Zeit nach Einführung einer Nährlösung in den leeren Darm.

Die N-Werthe sind ccm $^1/_4$ Lauge der Kjeldahlbestimmung für 100 ccm Serum.

	XXII.		XXIII.	
	Femoralis Hungerzustand	Porta $^1/_4$ Std. n. Nahrungseinfuhr	Femoralis Hungerzustand	Porta 1 Std. n. Nahrungseinfuhr
Spec. Gew. des Serums	1,026	1,023	1,026	1,022
Gesammt-N des Serums	290,0	235,0	290,5	197,5
N des Euglobulin	52,5	44,0	55,5	25,5
N des Pseudoglobulin	30,0	36,0	65,0	52,0
N des Albumin	181,0	132,0	130,0	90,0
N der nicht coagulirbaren Substanz des Blutes	10,9	10,4	14,7	16,8
Gewicht des Hundes	10 kg		12 kg	

Digitized by Google

Auch bei diesen Versuchen ergiebt sich die Schwierigkeit, dass das Portablut nach der Resorption wesentlich verdünnter ist. Die Zahlen werden erst dadurch deutlich, dass man das gegenseitige Verhältniss der einzelnen Fractionen in Procenten berechnet.

Relationen der Eiweissfractionen des Portaserums gegenüber denen des Femoralisserums.

	XXII.		XXIII.	
	Porta $^1/_4$ Std. nach Nahrungseinfuhr		Porta $1^1/_2$ Std. nach Nahrungseinfuhr	
	Verminderung	Relative Vermehrg.	Verminderung	Relative Vermehrg.
Gesammt-N des Serums	19 pCt.	—	32,4 pCt.	—
N des Euglobulin	16 „	—	54 „	—
N des Pseudoglobulin	0 „	37 pCt.	20 „	ca. 12 pCt.
N des Albumin	27 „	—	31 „	—
N der eiweissfreien Substanz des Blutes	6 „	13 pCt.	—	46 pCt.
Gewicht des Hundes	10 kg		12 kg	

Es zeigt sich demnach, dass in dem einen Falle nur die Pseudoglobulinfraction eine Vermehrung zeigt, trotzdem alle anderen Fractionen Verminderungen aufweisen. In dem zweiten Falle findet sich allerdings in keiner der Eiweissfractionen eine absolute Vermehrung, aber die Pseudoglobulinfraction zeigt doch die allergeringste Verminderung. Dabei zeigt der nicht coagulirbare Antheil der stickstoffhaltigen Substanzen gar keine Verminderung, ja er ist relativ um ca. 46 pCt. vermehrt.

Diese im ersten Momente einander widersprechend erscheinenden Resultate finden aber eine ausreichende Erklärung in dem Umstande, dass der erste Fall die Verhältnisse $^1/_4$ Stunde nach Einverleibung der Nährlösung in den Darm, der zweite Fall aber die Verhältnisse ca. 1 Stunde nachher betrifft.

Der Organismus ist eben nicht auf eine einzige Art der Ernährung beschränkt; am Beginne der Verdauung dienen die ersten dem Eiweiss noch nahestehenden Verdauungsproducte zur Regeneration des Eiweisses in Form des Pseudoglobulins, im späteren Verlaufe der Verdauung auch die weiteren Abbauproducte der Verdauung, die durch Phosphorwolframsäure nicht mehr fällbar sind, zur Aufnahme ins Blut.

Es entspricht dies ja den Beobachtungen über den Abbau der Eiweisskörper im Darm, die vorhin zusammengestellt sind.

Die auffallende Thatsache, dass hauptsächlich eine Fraction des Serumeiweisses die neu aus dem Darmcanale aufgenommenen N-haltigen Producte in sich fasse, liess es naheliegend erscheinen, nachzusehen, ob nicht im Rahmen dieser Fraction ein besonders charakterisirbarer Antheil das neue Eiweiss enthalte. Einen Behelf zu dieser Erkenntniss konnten Coagulations- und Fractionirbestimmungen geben.

Die Coagulationsuntersuchungen am frischen Serum hatten zu sehr von der jeweiligen Alkalinität abhängige Daten ergeben. Darum wurde

Digitized by Google

nun untersucht, ob in der durch Ammonsulfat abgeschiedenen und dialysirten Pseudoglobulinfraction qualitative Aenderungen gegenüber den Verhältnissen der verdauungsfreien Zeit gefunden werden könnten.

Es wurde dabei so vorgegangen, dass die Pseudoglobulinfraction des Serums vom Femoralis- und Portablut eines in Verdauung befindlichen Hundes nach den in der Hofmeister'schen Schule üblichen Principien durch successive Zugabe kleiner Ammonsulfatquantitäten weiter fractionirt wurde.

Femoralblut vor Darmdurchblutung				Portablut nach Darmdurchblutung				Leberblut nach Leberdurchblutung			
Serum	Wasser	Ammonsulfat ges.		Serum	Wasser	Ammonsulfat ges.		Serum	Wasser	Ammonsulfat ges.	
2	4,6	3,4	Opalescenz	2	4,6	3,4	Opalescenz	2	4,6	3,4	Opalescenz
2	4,4	3,6		2	4,4	3,6		2	4,4	3,6	
2	4,2	3,8		2	4,2	3,8		2	4,2	3,8	
2	4,0	4,0		**2**	**4,0**	**4,0**	l.Fällg.	2	4,0	4,0	l.Fällg.
2	3,8	4,2		2	3.8	4,2		2	3,8	4,2	
2	**3,6**	**4,4**	Fällg.	2	3,6	4,4	starke Fällg.	**2**	**3,6**	**4,4**	starke Fällg.
2	3,4	4,6		2	3,4	4,6		2	3,4	4,6	
2	3,2	4,8		2	3,2	4,8		2	3,2	4,8	

Es zeigte sich hierbei, dass in dem Portaserum nach der Durchblutung schon bei der Concentration 6 : 4 eine Fällung eintrat, während beim Portaserum vor der Durchblutung und beim Lebervenenserum eine Fällung erst bei der Concentration 5,6 : 4,4 eintrat.

Bei weiteren Versuchen wurde der Einfachheit wegen nur eine Zwei- oder Dreitheilung der Pseudoglobulin-Fraction vorgenommen und diese Antheile quantitativ in der üblichen Methode mittelst Kjeldahl bestimmt.

Die N-Werthe sind in Cubikcentimetern $^1/_4$-Lauge der Kjeldahl-Bestimmung für 100 ccm Serum.

	XXIV.		XXV.		XXVI.	
	Femor.	Porta	Femor.	Porta	Femor.	Porta
Euglobulin-N	73,5	75,0	79,0	78,0	77,0	76,0
Pseudoglobulin-N	26,0	26,0	28,0	32,0	31,0	26,0
	15,0	25,0	12,0	20,0	6,0	11,0
	22,0	23,0	12,0	20,0	16,0	13,0
Albumin-N	92,0	91,5	68,0	69,0	63,0	60,0

Aehnliche Unterschiede, wie die in dieser Tabelle ersichtlichen ergeben sich auch bei Fractioniren der Pseudoglobulin-Fraction durch Hitze.

Digitized by Google

		XXVII.	
		Femoralis	Porta
Euglobulin-N		62,0	63,5
Pseudo-globulin-N	70—72° C.	40,0	60,0
	74° C.	20,0	10,0
	76—78° C.	15,0	11,0
Albumin-N		75,0	82,0

Die Betrachtung der Fractions-Tabellen zeigt, dass gerade die mittlere Fraction durch die Aufnahme der Verdauungsproducte eine Zunahme erfuhr und dass sogar bei Abnahme der übrigen Antheile, dieser mittlere Antheil eine Zunahme zeigen könne, was speciell für jene citirten Fälle von Wichtigkeit sein mag, wo die Untersuchung bei geringer Darmfüllung die ganze Pseudoglobulin-Fraction nicht vermehrt fand.

Die drei Fractionen zeigten auch Unterschiede in Bezug auf die Coagulationstemperatur, die aber ziemliche Schwierigkeiten für die Feststellung boten, da bei 0,6 proc. NaCl-Gehalt eine vollständige Coagulirung überhaupt nicht zu erzielen war, bei Gehalt von 5 proc. ClNa aber schon bei 70° vollkommene Ausfällung der ganzen Fraction erfolgte und erst bei etwa fünffacher Verdünnung der im ursprünglichen Volumen gelösten Pseudoglobulin-Fraction und Zusatz von $^1/_{10}$ Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung die oben citirten Daten gewonnen werden konnten.

Bei dieser starken Abhängigkeit der Coagulationstemperaturen nicht nur von Alkalescenz und Concentration, sondern auch vom Reinheitsgrad darf es wohl nicht wundern, wenn die durch Hitze-Coagulation hervorgerufene Fractionirung nicht mit den Ammonsulfat-Fractionen übereinstimmte.

Immerhin hat sich auch bei der Hitzecoagulation ein Unterschied zwischen Femoralis und Porta-Pseudoglobulin ergeben.

Bedürfen also die absoluten gültigen Coagulationstemperaturen der in Frage stehenden Globulincomplexes noch weiterer Prüfungen insbesondere mit exacterer Methodik, als sie heute üblich ist, so kann doch an den qualitativen Unterschieden in den einzelnen Pseudoglobulinantheilen nicht gezweifelt werden.

Es bleibt dabei unentschieden, ob diese Fraction des Pseudoglobulins überhaupt dem Zerfall leichter zugängliches Eiweiss darstellt, oder ob dieser Antheil des Pseudoglobulins nur als eine Art Träger der Verdauungsalbumosen aufzufassen ist; so dass dieser Theil der Gobuline sozusagen als ungesättigte Verbindung aufzufassen wäre, und wir zwischen ungefütterten und gefütterten Eiweisskörpern zu unterscheiden hätten.

Darüber können nur weitere Untersuchungen die Entscheidung bringen.

Vom chemischen Standpunkte stand nichts der Annahme entgegen, das neue Eiweiss eben als einen bestimmten Theil des gewöhnlichen Globulins anzunehmen.

Vom biologischen Standpunkte bot dies einige Schwierigkeiten.

Digitized by Google

War ja doch die Veranlassung der Arbeit gewesen, dass bei der Leberdurchblutung nur dann sich Abbauproducte des Eiweisses nachweisen liessen, wenn Verdauungsblut aus der Porta dazu verwendet wurde; und da keinerlei wesentliche Abbauproducte des Eiweisses sich im Portablut vorfanden, musste daran gedacht werden, dass das coagulirbare Eiweiss eine Umänderung erleide, derzufolge es bei der Passage der Leber leicht abgebaut werden könnte.

Demzufolge lag es nahe, den gefundenen Globulinantheil als etwas vom gewöhnlichen Globulin Verschiedenes anzusehen.

Die naheliegende Prüfung dieser Verhältnisse schien eine Durchblutung einer Leber mit diesem Blute zu sein.

Dabei musste sich ja zeigen, ob ein Abbau coagulirbaren Eiweisses stattfinde.

Allerdings musste auch bei solchen Durchblutungsversuchen berücksichtigt werden, dass die etwa zu beobachtenden Aenderungen des Blutes nicht nur den Umwandlungen der zugeführten Bestandtheile, sondern auch dem Eintritt von Bestandtheilen aus dem Organ entsprechen könnten.

Eine diesbezügliche Aufklärung konnte nun dadurch erfolgen, dass

1. eine Durchblutung unter gleichen Verhältnissen mit Blut geschieht, das nicht der Verdauung entstammte, was wenigstens die Möglichkeit schaffen konnte, die etwaigen Aenderungen der Blutbeschaffenheit auf die Einwirkung des Verdauungsblutes zu beziehen.

2. Die Untersuchung der Leberzusammensetzung vor und nach der Durchblutung.

Für diese Leberdurchblutungen ergab sich daher die Nothwendigkeit:

1. am gleichen Thier, an dem die Darmdurchblutung gemacht war, die Leber mit diesem Blute zu durchbluten und die Resultate mit jenen zu vergleichen, die an gleicher Species und ebenfalls an gefütterter Leber mit (Femoralis-) Hungerblut zu erhalten war.

2. vor und nach der Durchblutung Leberstücke auf deren Gehalt an coagulirbaren und nicht coagulirbaren stickstoffhaltigen Substanzen zu untersuchen.

Darmdurchblutung mit nachfolgender Leberdurchblutung.

(Die Werthe der Tabelle gelten für 100 ccm Blut.)

	XXVIII			
	Darmblut		Leberblut	
	vor	nach	vor	nach
Gesammtstickstoff	2,7 g	2,9 g	2.9 g	2,8 g
Stickstoff des eiweissfreien Filtrates	0,045 „	0.054 „	0,063 „	0,138 „
Stickstoff der Zinksulfatfällung	0,015 „	0,019 „	0,024 „	0,065 „
Stickstoff des Zinksulfatfiltrates	0,030 „	0,035 „	0,038 „	0,063 „
Stickstoff der Gerbsäurefällung	0,015 „	0,019 „	0,024 „	0,065 „
Stickstoff der Phosphorwolframsäurefällung	0,0068 „	0,012 „	0,014 „	0,0256 „
Stickstoff d. Phosphorwolframsäurefiltrates	0,0225 „	0,0225 „	0.024 „	0.037 „
Zahl der rothen Blutkörperchen	5 900 000	5 400 000	5 900 000	5 300 000
Chlornatriumgehalt	1,1 g	1,1 g	1,1 g	1,1 g
Eisengehalt (Fe_2O_3)	0,084 „	0,087 „	0,08 „	0,08 „
Ammoniak	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren

Digitized by Google

Darmdurchblutung mit nachfolgender Leberdurchblutung.

	XXIX			
	Darmblut		Leberblut	
	vor	nach	vor	nach
Gesammtstickstoff	3,1 g	3,3 g	2,87 g	2,4 g
Stickstoff des eiweissfreien Filtrates	0,047 „	0,056 „	0,06 „	0,24 „
Stickstoff der Zinksulfatfällung	0,023 „	0,025 „	0,021 „	0,07 „
Stickstoff der Gerbsäurefällung	0,032 „	0,034 „	0,028 „	0,1 „
Stickstoff der Phosphorwolframsäurefällung	0,005 „	0,005 „	0,007 „	0,024 „
Stickstoff d. Phosphorwolframsäurefiltrates	0,014 „	0,016 „	0,023 „	0,12 „
Spezifisches Gewicht im Blut	1,058	1,061	1,052	1,045
Spezifisches Gewicht im Serum	1,030	1,032	1,031	1,035
Zahl der rothen Blutkörperchen	6 600 000	6 900 000	6 500 000	6 300 000
Chlornatriumgehalt	1,16 g	1,17 g	1,17 g	1,17 g
Eisengehalt (Fe_2O_3)	0,09 „	0,09 „	0,08 „	0,08 „

Die Leberdurchblutungen wurden sowohl am Schwein wie am Hund im Anschluss an die Darmdurchblutung gemacht.

Wie die Tabellen zeigen, haben sich erst bei den Leberdurchblutungen die Vermehrungen an Eiweissabbauproducten gezeigt, deren Auffindung ja die Aufgabe der ganzen Untersuchungen war.

Es ist an den Versuchen klar zu erkennen, dass während der Passage des in Verdauung befindlichen Darmes nur die Menge des coagulablen Eiweisses zunimmt.

Die Zunahme an nicht coagulabler stickstoffhaltiger Substanz ist viel zu gering, um als Repräsentant der ganzen der Nahrungsaufnahme entsprechenden Stickstoffmengen gelten zu können.

Das entgegengesetzte Bild zeigt den Vergleich des Blutes vor und nach längerer Passage der Leber.

Der Gehalt an coagulirbarem Eiweiss sinkt; der Gehalt an nicht coagulirbarer stickstoffhaltiger Substanz steigt, und es steigen alle Antheile der untersuchten Gruppen von nicht coagulirbaren stickstoffhaltigen Substanzen.

Mit Rücksicht auf die grundlegende Bedeutung dieser Feststellungen für unsere Annahmen bezüglich der Resorption eiweisshaltigen Materiales aus dem Darme, waren wir bestrebt, eine Versuchsanordnung zu finden, welche diese Beobachtungen sozusagen in vivo zu machen gestattete.

Als solche erschien uns die experimentelle Verbindung der Pfortader direct mit der Cava ascendens unter Ausschluss des Leberkreislaufes und Abbindung der Aorta oberhalb der Art. renales, so dass das Blut nur durch den Darm circulirte und von da im kurzen Wege zum Herzen und wieder zum Darme circulirte[1]).

Allerdings blieben dabei der Thorax und der Schädel ja auch in Circulation, aber es schien uns der Ausschluss der Leber und Abschluss

1) Ein Versuch dieser Art wurde schon von Kutscher und Seemann zum Zwecke eines qualitativen Nachweises von Amidosäuren ausgeführt. Siehe Toepfer l.c.

Digitized by Google

der Niere ja genügend, um eine Anhäufung von Resorptionsproducten aus dem Darm im Blute zu erzielen.

Versuch XXX. Gut genährter Hund von 8,5 kg, der 4 Stunden vor der Operation reichlich gefüttert worden war; Morphininjection und Chloroformnarkose.

1. Blutentnahme aus der Femoralis.

2. Bauchschnitt und Freilegung der Cava, Bereitlegung einer Ligatur zur Abbindung nach den Extremitäten hin; Freilegung der Porta; Bereitlegung der Ligatur.

3. Aufsuchung der Aorta unterhalb des Tripus Halleri und oberhalb der Nierenarterien, Umstechung und Abbindung derselben an dieser Stelle.

4. Abbindung der Cava und Abklemmung nach dem Herzen hin, Abbindung der Porta so hoch als möglich nach der Leber hin so, dass ein $2^1/_2$ cm langes Stück zur Verbindung mit der Cava zur Verfügung steht; es wird nun, nachdem nahe der Abbindungsstelle ein Faden durch die Porta gezogen ist, an der Abbindungsstelle durchgeschnitten und ein vorbereiteter Messingring über das Gefäss gezogen, das Ende der Porta über den Ring gestülpt, so dass die Intima nach aussen kommt, und mit der krummen Pincette am Ring fassend die Porta in die bereit zu haltende Cavaöffnung eingeschoben und über dem Ring ligirt.

5. Oeffnung der Porta- und Cavaklemme.

6. Abbindung der Arteria hepatica und Durchblutung durch $1^1/_2$ Stunden.

7. Blutentnahme aus der Porta.

8. Durchblutung der Leber mit Portablut, das defibrinirt und mit Lösung von citronensaurem Natron verdünnt ist.

Versuch XXX.

Durchblutung des Darmes in vivo mit nachfolgender Leberdurchblutung.

Die Zahlen geben die Werthe für 100 ccm Blut an.

	Femoralisblut Beginn	Portablut Schluss	Leberblut Beginn	Leberblut Schluss
Gesammt-N des Blutes	2,58 g	2,76 g	1,45 g	1,6 g
N des enteiweissten Filtrates	0,041 „	0,052 „	0,029 „	0,15 „
N des Zinksulfatniederschlages	0,004 „	0,004 „	0,002 „	0,028 „
N des Zinksulfatfiltrates	0,037 „	0,048 „	—	0.122 „
N des Gerbsäureniederschlages	0,025 „	0,03 „	0,015 „	0,03 „
N des Phosphorwolframsäureniederschl.	0,002 „	0,002 „	—	0,008 „
N des Phosphorwolframsäurefiltrates	0,014 „	0,02 „	0,014 „	0,103 „
Specifisches Gewicht	1,049 „	1,054 „	1,037 „	1,041 „
	5 600 000	5 800 000	2 900 000	3 200 000
Chlornatriumgehalt	0,78 g	0,78 g	0,4 g	0,45 g
Eisengehalt	0,084 „	0,084 „	0,04 „	0,046 „

Bei diesem Versuch, bei dem die Resorption aus dem Darme, wenn auch nicht unter normalen Verhältnissen, so doch im lebenden Organismus stattgefunden hatte, fanden sich im Portablut die gleichen Verhältnisse, wie wir sie bei den Durchblutungsversuchen gefunden hatten.

Digitized by Google

Vermehrung der coagulablen Substanz und sehr geringe Vermehrung der nicht coagulablen Substanzen.

Dabei muss es allerdings auffallend erscheinen, dass dieser Versuch das Bild der colossalen Anhäufung von Resorptionsmaterial, das wir erwartet hatten, eigentlich nicht geboten hat; denn in $1^1/_2$ Stunden hat sich keine grössere Vermehrung gezeigt, als sich sonst bei einiger Stauung der Pfortader hatte erzielen lassen. Es wird im Weiteren Gelegenheit sein, darauf zurückzukommen.

Auch die Veränderungen der Blutzusammensetzung während der Leberdurchblutung stimmen mit den früher gefundenen Verhältnissen; es findet sich wieder die Vermehrung der nicht coagulablen Antheile, die hauptsächlich die durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanzen betrifft.

Wenn auch der coagulable Antheil im Blute nach der Leberdurchblutung eine Vermehrung zeigt, so ist diese wohl mit Berechtigung auf Concentration des Blutes zu beziehen, da auch der ClNa-Gehalt fast die gleiche Vermehrung um $^1/_{10}$ zeigt; die Vermehrung der nicht coagulablen Substanzen dagegen kann nicht auf diese Concentrationsänderung bezogen werden, da sie die fünffache Steigerung zeigt.

So eindeutig und plausibel nun auch die Gesammtheit dieser Resultate erschien, so musste denn doch wieder daran gedacht werden, dass die beobachtete Veränderung während der Passage der Leber einfach dadurch hervorgerufen war, dass z. B. in Folge osmotischer Vorgänge Eiweiss in die Lebersubstanz und Zerfallsproducte dafür ins Blut gewandert seien.

Zwei Wege konnten in dieser Beziehung betreten werden. Einmal die Durchblutung der Leber unter sonst gleichen Verhältnissen mit arteriellem Blut. (Die Durchblutungsversuche an der Leber im lebenden Thiere durch Toepfer konnten eben, weil sie im lebenden Thiere vorgenommen waren, nicht als genügende Controle unserer Leberdurchblutungsversuche extra corpus herangezogen werden.) Ein zweiter Weg

Versuch XXXIII.

Durchblutung einer Fütterungsleber mit normalem Blut.

Die Zahlen geben die Werthe für 100 ccm Blut an.

	Normales Blut	Blut nach Beginn d. Versuches	Blut nach 2stünd. Durchblut.	Differenzen
	g	g	g	g
Gesammtstickstoff des Blutes	2,53	2,59	2,61	0,02
Stickstoff des eiweissfreien Filtrates . .	0,047	0,049	0,064	0,015
„ der Zinksulfatfällung	0,025	0,028	0,035	0,007
„ des Zinksulfatfiltrates . . .	0,022	0,022	0,028	0,006
„ der Gerbsäurefällung	0,028	0,028	0,033	0,005
„ der Phosphorwolframsäurefällg.	0,009	0,012	0,015	0,003
„ des Phosphorwolframsäurefiltr.	0,009	0,009	0,015	0,006
Chlornatriumgehalt	1,16	1,16	1,16	—

Digitized by Google

war die eingehendere Untersuchung der Eiweisskörperfractionen und die Aufsuchung jener Fractionen, welche event. im Leberblut vermindert auftreten. Beide Wege wurden betreten.

Sowohl die Untersuchung der Lebersubstanzveränderung wie die Durchblutung von Lebern mit normalem, das ist nicht dem Verdauungssystem entstammendem Blute ergab, dass die Befürchtungen unnöthig gehegt seien und bei solcher Durchblutung die mit Verdauungsblut beobachteten Erscheinungen nicht zu beobachten seien (Versuch XXXIII).

Die Durchblutung einer Leber mit normalem Blute bringt also weder in dem Gehalte des Blutes an coagulirbarer noch an nicht coagulirbarer stickstoffhaltiger Substanz irgend welche für unsere Frage in Betracht kommenden Aenderungen mit sich. Die bei Verdauungsblut gefundenen Veränderungen können daher ruhig auf die Wirkung des Verdauungsblutes bezogen werden.

Die Untersuchungen bezüglich der Veränderungen in der Lebersubstanz während der Durchblutungen begegneten ziemlichen Schwierigkeiten der Methodik.

Es betraf dies zunächst die Frage der Bindegewebsbestimmung, da ja nach einem event. Kochen des Bindegewebes eine Trennung der verschiedenen stickstoffhaltigen Substanzen beinahe unmöglich wird.

Dieser Schwierigkeit konnte in dem vorliegenden Falle leicht aus dem Wege gegangen werden, weil die Bestimmung des Bindegewebes überhaupt unnöthig war und es nur auf die Bestimmung des sonstigen Zellinhaltes ankam, der ja bei quantitativer Durchpressung des Organbreies durch Tücher vollständig erhältlich war und in einer trüben, bindegewebsfreien Flüssigkeit Substanz-Gruppenbestimmungen vorgenommen werden konnten, wie Essigsäurefällung, Coagulation, Gerbsäure- und Phosphorwolframsäurefällung. Auch die gewöhnliche Schwierigkeit der Abtrennung der Zellgerüstantheile konnte umgangen werden, da es sich um Vergleichsbestimmungen handelte und es gleichgültig war, ob der Essigsäure- oder Coagulationsniederschlag beiderseits um relative gleiche Werthe erhöht war.

Unüberbrückbare Schwierigkeiten bot aber die Berechnung der an Theilen der Leber gefundenen Resultate auf die ganze Leber.

Es zeigte sich stets, dass die Leber nach Durchblutung nachher ganz unverhältnissmässig grössere Werthe aufwies, die einfach davon herrührten, dass die Leber nach dem Versuch in ihren grossen Gefässen, entweder Blut oder die zum Auswaschen des Blutes verwendete isotonische Kochsalzlösung in äusserst reichlicher Menge enthielt und das Gewicht dieser Flüssigkeiten als Lebergewicht gerechnet werden musste.

Eine Entfernung dieser Flüssigkeiten nach dem Versuche scheiterte an mechanischen Schwierigkeiten.

Andererseits zeigten aber die Analysen der zur Analyse verwendeten Stücke oft so übereinstimmende Daten, dass insbesondere für die vorliegende Frage von einer Berechnung auf das Gesammtgewicht der Leber abgesehen werden konnte.

Digitized by Google

Tabelle der N-haltigen Substanz-Werthe der Leber vor und nach Durchblutung.
Die Werthe sind in Cubikcentimetern $^1/_4$ N-Lauge der Kjeldahl-Bestimmung angegeben.

	XVI		XVII		XXVIII		XXIX		XXX		XXXI	
	Hunger-Leber		Hunger-Leber		Gefütterte Leber		Gefütterte Leber		Gefütterte Leber		Gefütterte Leber	
	vor Durchblutung	nach Durchblutung	vor Durchblutung	nach Durchblutung	vor Durchblutung	nach Durchblutung	vor Durchblutung	nach Durchblutung	vor Durchblutung	nach Durchblutung	vor Durchblutung	nach Durchblutung
Gesammt-N	83,2	104,0	106,0	110,0	197,0	247,5	74,0	54,0	163,8	189,6	116,0	188,6
N der Essigsäure-Fällung	—	—	41,2	44,0	13,0	15	31,4	20,2	33,0	43,0	18,0	34,0
N der coagulablen Substanz	72,4	92,0	69,2	72,4	95,0	123,0	35,2	28,8	91,2	106,4	68,4	97,0
N der nichtcoagulablen substanz	11,0	13,0	36,8	39,6	82,0	108	38,8	25,6	72,6	83,2	49,8	57,5
N der Gerbsäure-Fällung	7,9	8,0	6,0	10,2	22,0	28,0	7,8	5,0	38,4	39,0	32,0	33,0
N des Phosphorwolframsäure-Niederschlages .	1,6	1,0	8,8	9,6	22,0	28,0	8,4	2,8	6,0	7,8	5,6	7,2
N des Phosphorwolframsäure-Filtrates . .	2,2	4,0	22,8	20,4	40,0	50,0	20,6	18,0	28,2	37,8	12,0	17,0

Berechnet man die gegenseitigen Relationen dieser Zahlen, dann ergeben sich in beifolgender Tabelle verzeichnete Werthe.

Relationen der in vorstehender Tabelle angeführten absoluten Werthe des Lebergewebes vor und nach der Durchblutung der Leber.

	XVI	XVII	XXVIII	XXIX	XXX	XXXI
Gesammt-N	1,2	1,0	1,26	1,3	1,15	1,6
N der Essigsäure-Fällung	—	1,0	1,15	1,5	1,3	1,8
N der coagulablen Substanz	1,1	1,0	1,3	1,2	1,15	1,4
N der nichtcoagulablen Substanz	1,18	1,0	1,3	1,5	1,0	1,15
N der Gerbsäure-Fällung	1,12	1,7	1,3	1,5	1,3	1,0
N des Phosphorwolframsäure-Niederschlages	0,7	1,0	1,3	1,2	1,3	1,3
N des Phosphorwolframsäure-Filtrates . .	1,8	1,0	1,25	1,3	1,3	1,4

Es zeigt sich also, dass in den Relationen ganz unwesentliche Aenderungen zu Tage treten, so dass also von wesentlichen Aenderungen der Lebersubstanz in Bezug auf den coagulablen und nicht coagulablen Antheil während der Durchblutung nicht die Rede sein kann.

Versuch XXXII.

Untersuchung einer Hunger-Leber vor und nach Resorption einer Pepton-Lösung des Darmes.

Die Werthe der Tabelle sind in Cubikcentimetern $^1/_4$-N.-Lauge der Kjeldahl-Bestimmung angegeben.

	Leber im Hunger	Leber gefüttert	Relation
Gesammt-N	400	660	1.5
N des Essigsäure-Niederschl.	154,4	244,2	1.6
N der coagulablen Substanz	244,9	310,1	1,24
N des eiweissfreien Substanz	165,1	354,2	2,1
N des Zinksulfat-Niederschl.	—	—	—
N des Gerbsäure-Niederschl.	—	—	—
N des Phosphorw.-Niederschl.	81,4	53,7	0,63
N des Phosphorw.-Filtrates .	84,4	300,8	3,5

Digitized by Google

Dass nicht vielleicht die ungenaue Methodik daran schuld ist, dass keine Unterschiede auftreten, zeigt sich bei einem Versuch, bei dem die Lebersubstanz eines Hungerhundes vor und nach einer Peptonlösung-injection in den Darm des Thieres untersucht wurde.

Die Tabelle XXXII zeigt das enorme Anwachsen des Gehaltes an nicht coagulirbarer stickstoffhaltiger Substanz, insbesondere der Harnstoffgruppe, während in der Basengruppe eine Verminderung zu constatiren ist. Dabei weist diese Tabelle sehr lehrreich an den stickstoffhaltigen Gruppen die Veränderungen nach, die überhaupt während der Ernährung der Leber auftreten.

Eiweiss und Proteingehalt nehmen ebenfalls zu.

Mit Rücksicht auf das Resultat der Leberdurchblutungen war nun noch ein Versuch nachzutragen.

Wir hatten in den ersten Versuchen nur darauf geachtet, ob bei der Passage des Blutes durch den ausgewachsenen Hungerdarm Vermehrung von Abbauproducten im Blute auftreten; diese hatten sich nicht gefunden, und wir waren zu Versuchen am „Fütterungsdarm" übergegangen.

Der nunmehrige Befund eines specifischen coagulirbaren Eiweiss liess nun die Möglichkeit offen, dass auch durch die Passage der Darmwand allein die Eiweisskörper des Blutes einer solchen Präparirung unterlägen. Aus diesem Grunde schien es nothwendig, auch mit solchem Blut, das nur die Darmwand eines leeren Darmes passirt hatte, einer Leberdurchblutung zu unterziehen.

Versuch XXXIII. Der Darm entstammte einem Hunde, der zwei Tage gehungert hatte.

Nach Auswaschung desselben wurde der Darm mit dem eigenen Blute des Thieres eine Stunde lang durchblutet und mit diesem Blute dann eine Leberdurchblutung desselben Thieres vorgenommen.

Versuch XXXIII.

Durchblutung einer Hungerleber mit Blut, das vorher die Wandung eines ausgewaschenen Hungerdarmes passirt hatte.

Die Werthe der Tabelle gelten für 100 ccm Blut.

	Beginn	Schluss	Beginn	Schluss
	Portablut	Portablut	Leberblut	Leberblut
Gesammt-N des Blutes	3,15 g	3,19 g	3,22 g	3,28 g
N des enteiweissten Filtrates	0,043 „	0,047 „	0,052 „	0,058 „
N des Zinksulfat-Sättigungs-Niederschlages	0,011 „	0,012 „	0,014 „	0,018 „
N des Zinksulfat-Sättigungs-Filtrates	0,034 „	0,035 „	0,039 „	0,041 „
N des Gerbsäure-Niederschlages	0,014 „	0,015 „	0,017 „	0,020 „
N d. Phosphorwolframsäure-Niederschlages	0,012 „	0,014 „	0,014 „	0,014 „
N des Phosphorwolframsäure-Filtrates	0,014 „	0,018 „	0,019 „	0,024 „
Specifisches Gewicht des Blutes	1,058	1,060	1,061	1,062
Chlornatrium-Gehalt	1,1 „	1,1 „	1,1 „	1,1 „
Eisen-Gehalt	0,09 „	0,09 „	0,098 „	0,1 „

Es hat sich, wie die voranstehende Tabelle zeigt, weder bei der Durchblutung des Darmes noch der Leber eine nennenswerthe Veränderung ergeben und dieses Resultat ist nicht nur ein Beweis für die

Digitized by Google

Wirkungslosigkeit der Passage der Darmcapillaren, sondern auch eine weitere Bestätigung dafür, dass, wenn sonst sich Veränderungen gefunden haben, dieselben nicht vielleicht auf lediglich in der Methodik der Untersuchungen gelegene Differenzen zu beziehen sind.

Zur besseren Klarstellung dieser Verhältnisse wurde noch ein Versuch unternommen, bei dem nicht nur der N-Gehalt, sondern auch die Coagulationstemperaturen der fractionirten und hierauf dialysirten Antheile des Pseudoglobulin bestimmt wurden und zwar sowohl im Femoralis- und Portablut, wie in dem Blute vor und nach der entsprechenden Leberdurchblutung.

Versuch XXIV.

Fraktionirung von Blutserum bei Darm- und Leberdurchblutung.

Die Werthe der nachstehenden Tabelle geben die Cubikcentimeter $^1/_4$-N-Lauge der Kjeldahl-Bestimmung für 100 ccm Serum an.

	Blut der Femoralis vor Darmdurchblutung	Blut der Porta nach Darmdurchblutung	Leberblut vor Darmdurchblutung	Leberblut nach Darmdurchblutung
Gesammt-N des Serums	255,0	268,0	195,0	225,0
Coagulations-Temperatur	70°	70°	45—53°	45—55°
N des Euglobulins	73,5	75,0	53,0	66,0
N des Pseudoglobulin 70—72° C	26,0	26,0	8,0	8,0
N des Pseudoglobulin 72° C	15,0	25,0	15,0	10,0
N des Pseudoglobulin 74° C	22,0	23,0	10,0	15,0
N des Albumin	90,0	91,5	65,0	70,0
N der nicht coagulirbaren Substanz	20,0	26,5	44,0	56,0

Die Coagulationen wurden bei Zusatz von 0,1 Volumen gesättigter Ammonsulfat-Lösung in der fünffach verdünnten Concentration des Serums bestimmt.

Die Tabelle zeigt nicht nur das schon an früherer Stelle hervorgehobene Zunehmen eines Theiles des Pseudoglobulins, sondern auch das grade diesem Antheile entsprechende Abnehmen bei der Durchblutung der Leber.

Es kann also kein Zweifel sein, dass bei der Nahrungsaufnahme durch den Darm normaler Weise und in den ersten Verdauungsstunden nur ein sehr geringer Theil des stickstoffhaltigen Resorptionsmateriales in Form nicht coagulirbarer Substanz aufgenommen wird, der bei weitem grösste Theil aber in Form einer coagulirbaren Substanz, die vor allem dadurch gekennzeichnet ist, dass sie bei der Passage der Leber[1]) in Abbauproducte zerfällt.

Damit ist zum ersten Male ein Unterschied einzelner Eiweiss-Componenten des Blutes gegenüber dem Stoffwechsel festgestellt.

Es ist damit nun eine Erklärung ermöglicht, warum unmittelbar an die Einführung stickstoffhaltiger Nahrung sich die Ausscheidung einer

1) Eventuell auch in anderen Organen.

Digitized by Google

nahezu gleichen Stickstoffmenge als Harnstoff in Urin ausschliesst, während im Hungerzustand das Durchströmen des Blutes durch die Organe, obwohl ja auch viel Eiweiss durchströmt, nur einen geringen Zerfall des Eiweisses bewirkt. Es kann nur jenes Eiweiss zerfallen, das den Darm passirt und in demselben Veränderungen erlitten hat, so dass es in der Leber leicht zerfällt.

Das ist dann eigentlich als jenes Eiweiss anzusehen, dessen Existenz Voit mit dem Namen circulirendes bezeichnen wollte, ohne dass er es als solches nachzuweisen vermochte, und Hofmeister mit dem Namen labiles gegenüber dem stabilen „Organ-Eiweiss" Voit's.

Wir müssen demnach die allererste Thätigkeit bei dem Abbau der Eiweisskörper der Nahrung in den Darm verlegen; nur diejenigen Eiweisskörper, die den Darm passirt haben, können von der Leber abgebaut werden.

Eiweiss, das diesen Weg nicht genommen hat, kann durch die Organe fast nicht abgebaut werden.

Dieses Ergebniss lässt aber sofort in anderen Erfahrungen eine um so grössere Schwierigkeit entstehen.

Wie ist es denn im Hungerzustande?

Da wird dem Darme überhaupt kein Nahrungseiweiss zugeführt und trotzdem findet ja Eiweissabbau und Harnstoffausscheidung statt.

Unsere bisherigen Versuchsergebnisse sprechen allerdings von vornherein gegen die Richtigkeit dieses Einwurfes.

Unsere Versuche hatten ja damit begonnen, dass wir in vivo zwei Stunden lang durch eine Leber verschiedenstes Blut geleitet hatten, ohne einen Abbau zu erzielen, obwohl der normaler Weise auch im Hungerzustande erfolgende Abbau gross genug gewesen wäre, um sich deutlich erkennbar zu machen.

Die Durchblutungsversuche der Schweinehungerleber mit arteriellem Blute hatten ebenfalls keine Aenderungen ergeben.

Darin lag ja der Beweis, dass die Hunger-Organe an und für sich und bei Durchblutung mit erhitztem Blut nicht im Stande sind Eiweiss abzubauen.

Klarheit konnten nur Versuche bringen, bei denen Hungerpfortaderblut zur Durchblutung der Hungerleber verwendet wurde.

Solche Versuche sind von Dr. Toepfer und mir[1]) durchgeführt worden.

Die nachstehenden Tabellen zeigen die Resultate:

Die Versuchsanordnung war derart, dass die Lebern von zwei Hunden, die $2\frac{1}{2}$ Tage gehungert hatten, bei dem einen Hund mit eigenem defibrinirten Pfortaderblut, bei dem anderen Hund mit dem defibrinirten Pfortaderblut eines dritten gut genährten und in Verdauung befindlichen Hundes $1\frac{1}{2}$ Stunden lang durchblutet wurden und das Blut dann sowohl eine Viertelstunde nach Beginn wie am Schlusse des Versuches auf Gesammtstickstoff und Abbauproducte geprüft wurde.

Dabei wurde so vorgegangen, dass das entnommene Blut zunächst

1) Freund u. Töpfer, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1906. 3. Bd. S. 633.

Digitized by Google

auf die doppelte bis dreifache Quantität verdünnt wurde und für Doppelanalysen die Quantitäten von 10 ccm resp. 20 ccm für Gesammt-N und Eiweiss-N, während der Rest (entsprechend ca. 150 ccm Blut) für die Bestimmung des Abbau-N benützt wurde.

Das in gewöhnlicher Weise durch Coagulation von Eiweiss befreite Filtrat wurde auf das ursprüngliche Volumen des Blutes vorsichtig eingeengt (150 ccm) und dann je 20 ccm für Gesammt-N der eiweissfreien N-haltigen Substanz, 40 ccm für Zinksulfat-Sättigung und 60 ccm für Bestimmung des Stickstoffwerthes im Phosphorwolframsäure-Niederschlag und die Harnstoffbestimmung[1]) im Phosphorwolframsäure-Filtrat verwendet.

Bei der Fällung mit Zinksulfat ergab sich dadurch, dass vor der Sättigung zunächst zu einem Drittel gesättigt wurde, die Möglichkeit einer Controlle der Coagulation gegenüber der Vortäuschung von Albumosen durch Acid-Albumine, die ja schon bei Drittelsättigung ausfallen.

Hunger-Thiere-Leber-Durchblutungen.

	XXXIV		XXXV	
	Mit eigenem Pfortaderblut		Mit fremdem, in Verdauung befindlichem (gut genährtem) Pfortaderblut	
	Gewicht 6,5 kg		Gewicht 5,5 kg	
	vorher % N	nachher % N	vorher % N	nachher % N
Gesammt-N des Blutes	4.47 g	4,12 g	4,06 g	4,10 g
Gesammt-N des eiweissfreien Filtrates	0,048 „	0,09 „	0,09 „	0.194 „
N des Zinksulfat-Niederschlages	0,015 „	0,024 „	0,035 „	0.062 „
N d. Phosphorwolframsäure-Niederschlages	0,019 „	0.0407 „	0,0452 „	0.083 „
N des Harnstoffes	0,026 „	0,045 „	0,041 „	0,10 „

Die Ergebnisse des Versuches lassen sich relativ gut miteinander vergleichen, da, wie der gleiche Gesammt-N des Blutes zeigt, gleiche Blutconcentrationen vorhanden waren.

In den Zahlen des Gesammtstickstoffes des eiweissfreien Filtrates zeigt sich als Hauptergebniss, dass sowohl bei Durchblutung mit Hungerblut wie mit gefüttertem Blute die stickstoffhaltigen Abbauproducte zunehmen.

Bei dem gefütterten Pfortaderblut-Durchblutungsversuche allerdings mehr als doppelt so stark, als bei dem Versuche mit dem Hungerpfortaderblut, was um so mehr in die Waagschale fällt, als ja der Versuch mit dem „gefütterten“ Blut einen Hund von geringerem Gewicht betraf.

Die Zunahme betrifft in beiden Fällen alle untersuchten Fractionen des eiweissfreien Filtrates, insbesonders allerdings den Harnstoff.

1) Nach Schöndorff, Pflüg. Arch. Bd. 62. S. 1—57.

Digitized by Google

Bei diesem klaren Resultate kann es keinem Zweifel unterliegen, dass gerade im Hinzutreten des Pfortaderblutes zur Leber eine wichtige Vorbedingung des Ernährungs-Eiweissabbaues gegeben ist.

Es zeigt sich also, dass während die Durchströmung der Hungerleber mit arteriellem Hungerblut keine Veränderungen nach sich zieht, die Durchströmung mit Hungerpfortaderblut einen Abbau der Eiweisskörper mit sich bringt.

Die Untersuchungen am Fütterungsdarm haben uns gezeigt, dass die Einwirkung der Darmpassage auf das Blut nicht in einer Präparirung desselben während der Passage der Darmcapillaren besteht, sondern in einer Beimischung eines aus dem Darmlumen resorbirten Materiales, das beim Eintritt ins Blut coagulirbare Form annimmt.

Uebertragen wir diese Erkenntniss auf die Verhältnisse beim „Hungerdarm", dann liegt es nahe, dass auch beim Hungerzustand eiweissartiges Material zur Resorption gelangen könne.

Bei dem Mangel der Nahrung muss man wohl an Transsudation eiweisshaltigen Materiales aus dem Blutserum in das Darmlumen denken.

Es ergäbe sich also in der Darmthätigkeit während des Hungers eine Analogie zu der Darmthätigkeit während der Ernährung.

Geradeso wie das Eiweiss der Nahrung im Darme abgebaut werden muss, und in einer speciellen coagulirbarm Form der Leber und dem Organ zum weiteren Abbau zugeführt wird, so wird auch im Hungerzustande eine gewisse Eiweissmenge des Blutserums in den Darm transsudirt und dort dem Abbau unterworfen.

Damit erscheint dem Darme eine neue Function gegeben, er dient nicht nur, wie wir bisher annahmen, zur Lösung und leichteren Assimilirung der eingeführten Nahrung, sondern er ist auch dasjenige Organ, das als erstes den Abbau der Eiweisskörper, den wir bisher in die Zellen überhaupt verlegt haben, einzuleiten hat.

Auch nach der bisherigen Auffassung war man der Ansicht, dass die Eiweissverdauungsproducte des Darmes im Portalblut als Eiweiss erschienen, und dem Abbau in den Zellen zugeführt würden, aber da man beim Vergleich des arteriellen Fütterungsblutes mit dem arteriellen Hungerblut keine Unterschiede in den relativen Verhältnissen der Eiweisskörper fand, war es unklar, wieso die Zelle es erkenne, wann sie Nahrungseiweiss und wann sie Körpereiweiss zugeführt erhalte, wann sie also abbauen könne und wann nicht.

Die Befunde des besonderen Materiales, das aus dem Darm auf dem Wege der Pfortader den Organen zugeführt wird, sei es nun coagulirbar, oder auch nicht coagulirbar, erklärt leicht, warum die Zelle zwischen ihrem „Organeiweiss" und dem „Nahrungseiweiss" zu unterscheiden weiss.

So auffallend diese Anschauung auch zunächst erscheinen mag, es lassen sich aus der wissenschaftlichen Erfahrung eine ganze Reihe von Thatsachen anführen, die diese Annahme zu stützen geeignet sind.

Dahin gehören vor allem die Thatsachen über die Secretion des Succus entericus.

Digitized by Google

Wichtig in dieser Beziehung sind nicht so die Resultate, die an den ersten Darmfisteln von Thiry[1]) und Vella[2]) erzielt wurden, als die Resultate, die Hermann[3]) an in den Bauchraum versenkten, abgeschnürten Darmschlingen erzielte.

Nach mehreren Wochen fanden sich die Darmschlingen von einer festen, grünlich-grauen, täuschend wie Fäces aussehenden Masse (60 g) erfüllt. Hermann berechnet die in den Darm pro Tag ausgeschiedenen Mengen mit 39 g.

Auch Voit[4]), der den Darminhalt im Hungerzustande, bei Fleischnahrung und bei in den Bauchraum versenkten abgebundenen Darmschlingen verglich, fand auf den Quadratmeter Darm und auf 24 Stunden berechnet

bei Hungerkoth	3,24 g N
bei Thieren unter 500—1000 g Fleischfütterung	3,89—4,69 g N
bei den abgebundenen Darmschlingen	4,2—4,64 g N

also in den Darmschlingen dieselbe Grösse wie beim Fleischkoth.

Daraus folgt, dass die Vermehrung des Fleischkothes gegenüber dem Hungerkoth hauptsächlich durch eine gesteigerte Secretion in den Darm verursacht wird, nicht aber durch die eingeführte Nahrung, ebenso folgt, dass die Secrete der grossen Verdauungsdrüsen sehr geringen Antheil an der Bildung des Hungerkothes haben.

Auch der procentischen Zusammensetzung nach ist im Stickstoffgehalte des Darminhaltes kein Unterschied zu finden:

im Hungerkoth .	5,5 pCt. N,
„ Darmstück . .	5,6 „ „ .

Weiters ergaben die Versuche, dass bei Nahrungs-Zufuhr nicht nur ein reichliches Secret geliefert werde, sondern dass damit auch mehr Stickstoff ausgeschieden wird.

Im Kothe der hungernden Hunde fanden sich auf 24 Stunden und 1 qm berechnet 0,15 g N, während der Inhalt der Darmstücke bei Nahrungs-Zufuhr 0,22—0,32 g, der Fleischkoth 0,28—0,25 g aufwies.

Die Secretion in den Darm während des Hungerzustandes ist aber auch direct beobachtet.

Von Mingazzini[5]) stammt eine Beobachtung, dass, wenn keine Nahrungsstoffe im Darme vorhanden sind, sich im Darmlumen Elemente aus der Darmwand, namentlich Leukocyten ansammeln, die sich im mittleren Darm zu Haufen klumpen und zerfallen und so den Darmzotten wieder Material zur Resorption geben.

In demselben Sinne lassen sich die bekannten Beobachtungen am Hungerkoth des Menschen heranziehen.

---

1) Thiry, Sitzungsb. d. K. Akad. d. W. in Wien. 1864.
2) L. Vella, Moleschott's Mitth. 13, 40, 1881.
3) Hermann, Pflüg. Arch. 46, 1893, 101.
4) Voit, Zeitschr. f. Biol. 29, 335, 1892.
5) Mingazzini, Lavori dell. Istituto anatom. de Rome. Bd. 58. 1900.

Digitized by Google

Rieder[1]) fand bei einem mit stickstofffreier, unzureichender Nahrung genährten Manne pro Tag im Koth 0,84—0,87 g N.

F. Müller[2]) fand bei dem Hungerer Cetti täglich 3,47 g trockenen Koth mit 0,3 g N und 1,3 g Aetherextract, bei 4 anderen Personen als Tagesmengen 2—5,9 g Trockenkoth mit 0,11—0,45 g N.

Bekannt ist, dass Prausnitz[3]) den Kothstickstoff auch bei stickstoffhaltiger Nahrung zum grössten Theil von den „Verdauungssecreten" herleitet und statt von gut oder schlecht ausnützbarer Kost von mehr oder weniger kothbildender Nahrung spricht.

Als weitere Thatsachen in dieser Beziehung sind anzuführen, das reichliche Vorkommen von Kalk, Eisen, Phosphorsäure, Magnesia und von Fett, sowie von Eiweiss-Fäulnissproducten im Hungerkoth des Menschen.

Auch diese bekanntlich als schwer erklärbar geltenden Thatsachen lassen nur die Annahme einer reichlichen Secretion aus dem Blute in den Darm zu.

Hier wäre ja auch die Beobachtung von dem so auffallend grossen Stuhl bei Consumptions-Erkrankungen ohne Nahrungsaufnahme zu erwähnen. Ueber die Möglichkeit der in Rede stehenden Secretion in den Darm kann also überhaupt gar nicht gestritten werden.

Fraglich kann nur sein: Wie gross ist diese Secretion im Hungerzustande?

Wie gross ist dieselbe bei Ernährung?

Auch hierüber existiren Beobachtungen. Nicht nur die Angaben Nagano's[4]), der angiebt, dass die Secretion des Succus bei der Resorption wesentlich zunehme und die Versuche von Ponomarew[5]), der bei Einfuhr von Olivenöl die Secretion des Succus entericus auf das Zehnfache steigen sah, sondern die gerade für die vorliegende Frage so eminent wichtigen Beobachtungen aus dem Pawlow'schen Institut, die Boldegrew publicirt hat.

W. Boldegrew hat den Zustand des Verdauungs-Apparates bei leerem Magen und Darm an 16 Hunden, die mit Thiry-Vella'schen und Pawlow'schen Fisteln am Magen und Dünndarm versehen waren, untersucht und entgegen der festgesetzten Meinung, dass in dieser Zeit deren Drüsen und Muskeln unthätig sind, gefunden, dass diese periodisch 20 bis 30 Minuten dauernde in Zwischenräumen von ca. 2 Stunden sich wiederholende, regelmässige und rhythmische Arbeit ausführen und gleichzeitig bestimmte Mengen des Pankreas-Darmsaftes und der Galle abgesondert werden.

Im Laufe jeder Arbeitsperiode tritt ca. 30 ccm der natürlichen Mischung der drei Säfte in den Darm.

Diese Mischung ist sehr reich an Pankreas-Fermenten, und zwar in

---

1) Rieder, Zeitschr. f. Biol. 20, 378. 1884.
2) F. Müller, Virchow's Arch. 131. Suppl. 1893.
3) Prausnitz, Zeitschr. f. Biol. 35, 335, 387. 1897.
4) Nagano, Arbeiten aus dem Grenzgebiete d. Med. u. Chemie. 9, 393.
5) Ponomarew, Botkin's Krankenh.-Zeitschr. 49. 1902.

Digitized by Google

activem Zustande. Alkalinität dieses Saftes und die Anzahl der Mineralsalze sind in demselben sehr gering im Vergleiche mit dem Safte, welcher während der Verdauung fliesst.

Der Darmsaft ist aber ebenso reich an Kinase, Lipase und Kohlehydrat-Fermenten.

Bei Eintritt der Verdauung hörte die resorbirende Thätigkeit immer sogleich auf und nach Beendigung der Verdauung fing die Thätigkeit beständig wieder an.

Die periodische Thätigkeit wird bei längerem Hunger schwächer und hört endlich bei fortgesetztem Hunger auf.

Nicht leicht könnte man Beobachtungen finden, die besser zu einander passen, sich besser ergänzen als unsere Beobachtungen, die dazu dienen, auch im Hungerzustande eine der Verdauung bestimmte Secretion von Eiweiss in den Darm anzunehmen und die Beobachtung Boldegrew's der Verdauungssecret-Absonderung gerade nur im Hungerzustande beobachtete.

Insbesondere durch die Untersuchungen Pregl's[1]) ist uns ein Massstab über die zu erwartende tägliche Grösse dieser Secretion in den Darm gegeben. Nach Versuchen mit einer Thiry- und Vella-Fistel am Darm eines Schafes berechnet Pregl die tägliche Menge des Succus entericus mit 2835 g mit einem Gehalt an coagulirbarem Eiweiss von 1,8 pCt. (Serumalbumin und Serumglobulin) ohne Schleim, der 0,12 pCt. beträgt, mit einem Gehalt an organischen Substanzen (ohne Harnstoff) von 0,331 pCt. und einem Harnstoffgehalt von 0,023 pCt. und einem Natrium carbonicum-Gehalt von 0,26 pCt.

Es ergiesst sich also täglich aus dem Blute in den Darm eine Menge von ca. 54 g Eiweiss und von 9 g anderer organischer Substanz und nur 2,6 g anorganischer Substanz.

Berücksichtigen wir, dass das für den nahrungsfreien Darm geschieht, so haben wir ja in dem Eiweissgehalt dieses Succus entericus genügend Stickstoffmaterial, dessen Resorption und Abbau die tägliche Stickstoffausscheidung im Hunger zu bestreiten vermag.

Die Thatsache, dass ausser dem Eiweiss so viel organische Substanz, ja dass insbesondere Harnstoff erscheint, was mit den Zwecken der Verdauungsfähigkeit doch wohl gar nichts zu thun hat, vermag die Idee eines Abströmens der Blutbestandtheile in den Darm sehr zu unterstützen.

Auch die sonstigen Beobachtungen über Succus entericus bestätigen die Angaben Pregl's über den Eiweissgehalt desselben.

Mendel[2]) z. B. findet 0,136 pCt. coagulirbares Eiweiss.

Zunz[3]) findet stets im Dünndarm Eiweiss.

Auch Nencki, Macfayden und Sieber[4]) finden bei jener be-

---

1) F. Pregl, Pflüger's Arch. 61. 359—406.

2) L. Mendel, Pflüger's Arch. 63, 125.

3) E. Zunz, Hofm. Beitr. 3, 339.

4) Nencki, Macfayden und Sieber, Arch. f. experim. Path. u. Therap. 28, 316—350.

Digitized by Google

kannten Fisteluntersuchung bei gemischter Kost noch am Ende des Dünndarms Albumingehalt.

In einer Reihe von Fälle konnten wir uns auch durch eigene Untersuchung überzeugen, dass beim Hungerzustande von 2—3 Tagen in einem Darminhalte, der sich auch mikroskopisch als frei von Nahrungsbestandtheilen erwies, stets neben der durch Essigsäure fällbaren Substanz coagulirbares Eiweiss vorhanden war.

Die nachstehende Tabelle zeigt die Zusammensetzung des durch Ausspülen des Darmes mit Wasser erhaltenen Darminhaltes.

Versuch XXXIV.

Zusammensetzung des Darminhaltes im Hungerzustand.

	Hund	Hund	Mensch Leuchtgasvergift.
Gesammt-N	0,17 g	0,036 g	0,089 g
N der durch Essigsäure fällbaren Substanz .	0,028 „	0,015 „	0,042 „
N der nach der Essigsäure-Fällung durch Coagulation fällbaren Substanz . . .	0,014 „	0,001 „	0,005 „
N der durch Gerbsäure fällbaren Substanz .	0,007 „	—	0,005 „
N der durch Phosphorwolframsäure fällbaren Substanz	0,027 „	0,004 „	0,007 „
N der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanz	0,064 „	0,01 „	0,031 „

Chemisch könnte man nur noch für den exacten Nachweis unserer Annahme einen derartigen experimentellen Nachweis erforderlich finden, dass eine dem Organismus auf extraintestinalem Wege einverleibte Eiweisssubstanz in den Darm ausgeschieden würde.

Gerade hierfür existirt in der Litteratur eine Beobachtung.

In der Arbeit Neumeister's[1]) „Zur Physiologie der Eiweisskörperresorption und zur Lehre von den Peptonen“ findet sich folgendes Experiment beschrieben.

Bei Hunden wird bekanntlich schon in Folge der starken Depression des Blutdruckes die Harnsecrétion sistirt, wenn man schnell grössere Mengen von Peptonen in die Blutbahn bringt, so dass hier die Unterbindung der Ureteren überflüssig ist.

Als ich einem grossen narkotisirten Hunde, welchem 24 Stunden das Futter entzogen worden war, schnell etwa 30 g Pepton in eine V. jugularis spritzte, enthielt der Dünndarm des unmittelbar darauf verbluteten Thieres eine concentrirte Peptonlösung.

Diese Beobachtung Neumeister's legt es nahe darauf zurückzukommen, dass bei unseren Darmdurchblutungsversuchen im lebenden Thiere sich nicht jene starken Anhäufungen von Resorptionsmateriale zeigten, die man hätte erwarten können; es mag auch nach Erreichung einer gewissen Grenze in der Resorption ebenso wie zu einem Uebertritt in die Organe auch zu einer Wiederausscheidung gegen den Darm gekommen sein.

1) Neumeister, Zeitschr. f. Biolog. 1890, 222.

Digitized by Google

Ein anderer Weg zur Erhärtung der in Rede stehenden neuen Darmfunction würde dahin gehen, den Darm zu unterbinden oder zu entfernen; dann müsste der Stoffwechsel ebenfalls unterbunden sein.

Mit Rücksicht darauf seien zwei Beobachtungen angeführt; eine aus dem Gebiete der Physiologie, eine aus dem Gebiete der Pathologie.

Unter der Annahme, dass der Stoffwechselabbau des Eiweisses nur vom Darme eingeleitet werden kann, hängt natürlich die Höhe des Stoffwechsels im Wesentlichen von der Function des Darmes ab.

Darum lag es nahe, bei Winterschläfern, bei denen ja der Stoffwechsel so herabgesetzt ist, die Verhältnisse des Darmes respective seine Blutcirculation zu studiren.

Es ist nun für die vorliegende Frage recht interessant, dass beim Winterschläfer nicht nur vom Nervensystem regulirte Blutcirculationsänderungen festgestellt sind, sondern dass Dubois[1]) annimmt, dass die Erwärmung des Thieres beim Erwachen dadurch zu Stande komme, dass der Leber durch die Pfortader sacharificirendes Ferment zugeführt werde.

Um so wünschenswerther musste es sein, die Circulation des Darmes im winterschlafenden Thiere zu beobachten.

Bei zwei im Winterschlaf befindlichen Fledermäusen, deren Abdomen im Kälteraum eröffnet wurde, war nun thatsächlich ganz im Gegensatz zur arteriell hellrothen Milz und Leber und den normal rothen Bauchdecken das ganze Convolut der Därme anämisch blass zu erblicken.

Dass dies nicht etwa dem natürlichen Contraste in der Färbung des Darmes und seiner Umgebung zuzuschreiben sei, ergab sich dadurch, dass beim Einbringen des Thieres in die Wärme der Farbenkontrast vollkommen verschwand, und die Injection der Darmschlingen deutlich beobachtet werden konnte.

Dabei konnte nur der Einwand entstehen, ob nicht die Kälte als solche die Contraction der Blutgefässe des Darmes und daher seine Anämie mit sich bringe.

Zur Klarstellung wurde eine Fledermaus in der Wärme zum Erwachen gebracht und nach zwei Stunden durch Auflegung in Eis das Abdomen abgekühlt.

Trotzdem das Thier sicherlich ebenso abgekühlt war, wie das andere im Winterschlaf, zeigten sich bei Eröffnung des Abdomens die Darmschlingen von normaler rosa Injection.

Es war demnach klar, dass die beobachtete Anämie der Darmschlingen nicht einfach Kältewirkung sei.

Der Versuch scheint uns nur dahin deutbar, dass im Winterschlaf durch nervöse Regulirung die Hauptcirculation des Blutes vom Darme abgelenkt wird, und damit auch die Veranlassung zur Herabsetzung des Stoffwechsels gegeben werde.

Auch aus dem Gebiete der Pathologie liesse sich eine Beobachtung anführen, die ziemlich unaufgeklärt, unter dieser Annahme leicht einer Erklärung zugänglich wäre.

1) Dubois, Compt. rend. soc. biol. 45. Siehe auch Ergebnisse der Phys. I.

Digitized by Google

Es betrifft die Raschheit des Todes, die nach Embolie der Arteria meseraica eintritt.

Die Annahmen der Intoxication mit Darmgiften erscheinen unhaltbar bei der Raschheit der Todeswirkung und andererseits könnte nach unserer heutigen Anschauung doch die Verhinderung der Verdauung resp. der Zufuhr neuen Nährmateriales nicht so schwer einwirken.

Weitaus leichter begreiflich wäre die Wirkung der Embolie, wenn sie den Stoffwechsel so einschneidend treffen würde.

Mögen aber diese letzten Beispiele nur den Werth grösserer oder geringerer Wahrscheinlichkeit beanspruchen, die Thatsache des reichlichen Succus entericus ist unbestreitbar und in der Menge dieses stickstoffhaltigen Materiales, das ja in irgend einer Form stets wieder resorbirt wird, liegt ja genügend Beweis für die Annahme, dass im Hungerzustande eine gewisse Eiweissmenge des Blutserums in den Darm transsudirt und dort dem Abbau unterworfen wird.

Auf dieser Annahme fussend, lässt sich wohl auch eine plausible Erklärung für die so unklare Ursache des langsamen Adaptirungsvermögens des Organismus für verschieden grosse Nahrung geben.

Ist der Organismus mit einer gewissen N-Menge im Stickstoffgleichgewicht, so ist es vor allem sehr begreiflich, dass er dem Mehrabbau leicht nachkommen kann; es wird begreiflich, dass er bei der erhöhten Leistung, die dem Darm aufgelastet ist, auch mehr Material zur Stärkung des Darmes zurückhält; erst wenn die Functionsanspannung für den Darm nicht mehr steigt, ist kein Grund für weitere Retentionen vorhanden, und dann erscheint aller eingeführter N wieder ausgeführt.

Aus naheliegenden Gründen spielt sich bei Herabsetzung der Nahrung der umgekehrte Vorgang ab.

Der Darm ist noch am ersten Tage seine reichliche Thätigkeit gewöhnt, seine Blutversorgung ist dem entsprechend stark, vielleicht auch die Secretion in den Darm, er baut also noch mehr ab als genau dem eingeführten Materiale entspricht.

Dazu kommt, dass die Functionsanspannung (die zu bewältigende Nahrung) im Ganzen geringer ist, das Organ daher auch von seiner Stärke einbüsst (die Fabrik entlässt Arbeiter) und so wird der ausgeführte N grösser als der eingeführte, bis eben die Darmstärke gerade wieder der Nahrung entspricht.

So wird die Darmthätigkeit nicht nur wichtig in ihrer verdauenden Thätigkeit, sondern auch dadurch, dass der Eiweissabbau an die verdauende Thätigkeit gebunden ist.

Erhöhung der Darmcirculation, erhöhte Thätigkeit des Darmes wird den Stoffwechsel ebenso erhöhen, wie langsame Circulation, verringerte Thätigkeit den Stoffwechsel herabsetzen kann.

Aber nicht nur die Fermente haben den Einfluss, sondern auch die anderen abbauenden Factoren.

Die durch Bacterienwirkung verstärkte, ja dadurch pathologische Verdauung des Eiweisses bedeutet auch pathologischen Stoffwechselabbau des Eiweisses, der sich nicht nur auf die eingeführte Nahrung er-

Digitized by Google

streckt, sondern selbst im Hungerzustande in gleicher Weise das in den Darm transsudirte Körpereiweiss abbaut, selbst aus dem Körpereiweiss toxische Substanzen erzeugen kann.

Unter dieser Annahme ist es auch unschwer, das Problem der Fettverbrennung, der Fettabspaltung aus dem Eiweiss, mancher Reductions- und Methylirungsvorgänge zu erklären.

Gewiss mag dies momentan nur Hypothese sein, aber die Thatsache der reichlichen Fettausscheidung in den Darm während des Hungers lässt es doch als sehr leicht erscheinen, dass der Organismus auf diese einfache Art, indem er den Darm als jene Fabrik betrachtet, in die man alles schickt, was gründlicher Veränderungen bedarf, über all' die Schwierigkeiten hinwegkommt, die zum mindesten uns entgegenstehen, wenn wir diese Veränderungen in den andern Organen vor sich gehen lassen wollen.

Wie der Muskel sich das Fett benutzbar macht, das ja in jeder Physiologie als bestes Material zur Erzeugung von Wärme und Bewegung hingestellt wird, ist uns durch das Experiment nicht darstellbar.

Anders wäre es, wenn das Fett im Darm schon gespalten als fettsaures Salz etc. dem Muskel zugeführt wird.

Fassen wir nun die Resultate zusammen, so ergiebt sich vor allem, dass die bisherigen Ansichten, dass die Zellen die Eigenschaft besitzen, das ihnen im Blut zugeführte Eiweissmaterial abzubauen, unrichtig sind.

Man kann, wie dies in den Versuchen von mir und G. Toepfer geschehen ist, zwei Stunden lang eine Thierleber mit dem eigenen arteriellen Blut durchströmen, ohne irgend einen nennenswerthen Abbau der Eiweisskörper des Blutes, ja ohne überhaupt eine dem Stoffwechselabbau entsprechende Vermehrung der Eiweissabbauproducte zu erhalten.

Auch die so hoch geschätzten autolytischen Vorgänge der Organe sind während zweier Stunden nicht im Stande einen nachweisbaren Abbau zu erzeugen.

Man kann mit körperfremdem Blut durchbluten, man kann mit eigenem, aber auf 60° erhitztem Serum, man kann mit Globulinlösungen und mit Peptonlösungen durchbluten — es ist im abströmenden Blut keine Vermehrung von Abbauproducten zu erzielen (nur bei Peptonlösungen eine Vermehrung sogar der coagulirbaren Substanz).

Sowie man aber mit Pfortaderblut die Leber durchblutet, sind die Verhältnisse anders; da kann man sofort die Vermehrung von Eiweiss-Abbauproducten zahlenmässig und zwar in jener Höhe, wie sie den Stoffwechselgrössen entspricht, constatiren. Ein Beweis zugleich dafür, dass die Bedingungen und die Methodik des Versuches vollkommen genügende sind.

Auch in vivo durch Einleitung der Aorta abdominalis in die Leber, so dass der Kreislauf vom Herzen nur zur Leber und von da zurück zum Herzen geht, ist keine Vermehrung von Abbauproducten des Eiweisses zu erhalten. Sowie aber der Darm in die Durchblutung eingeschaltet wird, finden sich die Vermehrungen der Eiweissabbauproducte.

Digitized by Google

Es muss also im Darm entweder eine Präparirung des Bluteiweisses stattfinden oder neues resorbirtes Material dort den Organen zugeführt werden.

Die Versuche zeigen, dass die Passage des Blutes durch die Wandung des Hungerdarmes oder des vom Darminhalte befreiten Darmes keine Aenderung mit sich bringt; die mit solchem Blute unternommenen Leberdurchblutungen bleiben ergebnisslos.

Erst wenn stickstoffhaltiges Material aus dem Darmlumen zur Resorption ins Blut gelangt, wobei insbesonders der coagulirbare Antheil des Blutes Vermehrung erfährt, dann hat das Blut die Eigenschaft erlangt, beim Durchleiten durch die Leber Eiweissabbauproducte zu liefern. Die Suche nach diesem, an die Annahme des circulirenden Eiweisses erinnernden, den Zellenwirkungen leicht zugänglichen Materiales hat ergeben, dass es der Pseudoglobulinfraction angehört und zwar bei 1 pCt. schwefelsaures Ammon bei 72° C. coagulirt. Die Entstehung dieser Substanz ist an die Rückumwandlung albumosenartiger Verdauungsproducte geknüpft.[1])

Normaler Weise dürfte diese Art der Resorption die Hauptmenge des resorbirten N-haltigen Materiales bilden.

Weiter abstehende Verdauungsproducte können auch ohne Aufbau als solche zur Resorption ins Blut gelangen.

Nur dieses aus dem Darm stammende Material ist geeignet den Zellen als Abbaumaterial zu dienen.

Es gilt dies nicht nur für den Fütterungszustand, sondern auch für den Hungerzustand.

Eine Hungerleber kann, wie erwähnt, 2 Stunden lang mit arteriellem Hungerblut durchblutet werden, weder der hypothetische Selbstzerfall der Zellensubstanz, noch die Einwirkung des durchströmenden Blutes lassen eine Vermehrung der Abbauproducte des Eiweisses im Blute erkennen.

Sowie man aber Hunger-Pfortaderblut durch die Hungerleber leitet (also bei nahrungsmittelfreiem Darm) sind Vermehrung der Abbauproducte in einer dem Hungerstoffwechsel entsprechenden Menge im Durchströmungsblute nachzuweisen.

Das zwingt zur Annahme, dass auch im Hungerzustande ein der Nahrungsverdauung ähnlicher Vorgang dem Darme zufällt, es zwingt zur Annahme, dass auch im Hungerzustande der Darm Resorptionsmaterial liefert, das wohl nur durch Transsudation aus dem die Darmwand durchströmenden Blut in das Lumen desselben geliefert werden kann.

So umwälzend auch diese Annahme, die den wichtigsten, den Anfangsschritt im räthselhaften Eiweissabbau des Körpers den Körperzellen wegnimmt und lediglich dem Darme zuweist, auch für die heutigen Stoffwechselvorstellungen ist, es lassen sich aus unseren bekannten Erfahrungen noch sehr viel unterstützende Momente für die Richtigkeit dieser Annahmen anführen.

---

1) E. Freund, Zur Frage der Rückumwandlung der Verdauungsproducte. (Vorläuf. Mittheilung.) Sitzung der Gesellschaft der Aerzte. 17. Nov. 1905.

Digitized by Google

Vor Allem die ja schon längst festgestellte Existenz des Succus entericus, dessen neben seinem Schleimgehalt festgestellten Gehalt an 1 Proc. coagulirbarem Eiweiss allein schon das Material anzeigt, das zum Hungerstoffwechselabbau dienen kann. Dieses Eiweiss erscheint ja nicht mehr im normalen Stuhle, es wird also mehr oder weniger durch Fermente oder Bakterien abgebaut auf dem Wege der Pfortader der Leber zugeführt.

Weiter sprechen für eine so wichtige Transsudation in den Darm der reichliche Befund von Eisen, Fett, von Kalk, von Harnstoff- und Fäulnissprodukten im Hungerkoth und schliesslich der reichliche Koth überhaupt, der bei Consumptionskrankheiten ohne Ernährung zu beobachten ist. Da mehr in den Darm transportirt und dort weniger gut als normal ausgenützt wird, findet eben Materialanhäufung statt. Auch die beschriebene Beobachtung am Winterschläfer, die während des Winterschlafes eine Ablenkung des Blutstromes vom Darme annehmen lässt, sowie die schweren Folgen der Embolie der Arteria meseraica mögen für die in Rede stehende Annahme unterstützend sein.

Wie haben wir uns demnach den Stoffwechselvorgang im Organismus vorzustellen?

Wir müssen da Ernährungs- und Hungerzustand getrennt betrachten.

Das als Nahrung eingeführte eiweisshaltige Material unterliegt normaler Weise peptischer und tryptischer Verdauung.

Schon die entstehenden Albumosen werden rasch resorbirt und dienen beim Eintritt ins Blut zur Erzeugung des coagulirbaren, der Pseudoglobulinfraction hauptsächlich zugehörigen Nahrungsglobulins; ein — normaler Weise geringerer, in pathologischen Fällen vielleicht sehr grosser Theil der eiweisshaltigen Nahrung wird weiter im Darme abgebaut, um in dieser „krystallinischen“ Form ebenfalls resorbirt und den Organen zugeführt zu werden.

Im Hungerzustande tritt eiweisshaltiges Material aus dem Blute in das Darmlumen über, so weit wir bis jetzt wissen, auf dem Wege des Succus entericus.

Das secernirte oder transsudirte Eiweissmaterial unterliegt im Darme Verdauungsvorgängen und wird — ebenfalls in pathologischen Fällen — mehr minder weit abgebaut dem Blute wieder zugeführt.

Es mag ja dies heutzutage zunächst etwas Auffallendes haben, diese Annahme einer allgemeinen Eiweiss-Abbaufabrik für den ganzen Organismus: aber es ist im Wesentlichen kein anderer Vorgang, als der, den wir bei der Durchblutung jeder Organzellmasse annehmen, wo ja auch im Innern derselben eine Umwandlung des eben aufgenommenen Materiales als selbstverständlich angenommen wird.

Das weitere Schicksal des neu aufgenommenen Materiales hängt nun lediglich vom Zustande und vom Bedürfniss der Organe ab.

Man muss ja dabei berücksichtigen, dass es sich nicht nur um Abbau, sondern auch um Aufbau handelt.

Die Beobachtungen am heranwachsenden Organismus und bei Recon-

Digitized by Google

valescenz zeigen, dass die erste Bedingung des Wachsthums die Wachsthumstendenz resp. die momentanen Bedingungen der Zelle sind.

Ob also die neu eingeführten Materialien zum Aufbau oder Abbau verwendet werden, liegt vor Allem an den Bedingungen der Zellen.

Das neue Material wird durch den Blutstrom den verschiedenen Organen zugeführt, die aus demselben dasjenige aufnehmen können, was von deren Chemismus attrahirt wird; attrahirt theils zu fixeren Bestandtheilen, theils zu durchwandernden unter Abänderung der Natur derselben, wodurch sie für andere Organe verwendbarer werden.[1])

Was aber weder in der ursprünglichen, noch durch Organpassage gewonnenen Form momentan von den Zellen festgehalten werden kann, wandert wieder in den Darm, um dort weiter abgebaut und dann wieder zu den Organen geführt zu werden.

So wird in manchen Fällen von Reconvalescenz fast der grösste Theil der neu aufgenommenen Nahrung zum Aufbau verwendet werden,

---

1) Für die nähere Art und Weise dieser Inanspruchnahme der Substanzen theils für Aufbau, theils für Abbau, zum Zwecke der Wärme und Bewegung kann man wohl nur Hypothesen aufstellen.

Diesbezüglich möchte ich besonders auf Versuche hinweisen (siehe Wiener klin. Wochenschr. 1897 S. 637; 1898 S. 168), bei denen ich durch Erzeugung einer physikalischen Spannung (z. B. durch enge Umschliessung von quellendem Agar-Agar mit einer Membran) das Eindringen von gelösten Substanzen oder Bakterien aus den diese geschlossenen Zellen umgebenden flüssigen Medien vollkommen verhindern konnte, während diese Zellen, sofern keine Spannung erzeugt wurde, für lösliche Substanzen und Bakterien vollkommen durchgängig waren.

Die Versuche führten zu folgendem Ergebniss:

Dadurch, dass sich die Zelle in einem Zustande der Spannung befindet, ist sie ja in einem gewissen Grade unabhängig von den hydrostatischen und Diffusionseinflüssen ihrer Umgebung.

Sie selbst entscheidet über die Resorption und es wäre sehr leicht möglich, dass das Selectionsvermögen der Zelle in nichts anderem besteht, als in der Aufnahme jener Substanzen, die dem steten Bestreben der Zelle, ihre Substanzen (zum Zwecke der Spannungsverminderung) abzubauen, am meisten, etwa durch ihr Lösungsvermögen entgegenkommen.

Es wird nun Zellen geben, die in Folge ihrer inneren chemischen Vorgänge in einem solchen Zustande innerer physikalischer Spannung sind, dass überhaupt kein lösliches Nährmaterial in sie eindringen kann.

Bei anderen Zellen, die in dem betreffenden Momente wenigstens physikalisch fähig sind, Materialien aufzunehmen, wird es sich in erster Linie darum handeln, ob die neu kommende Substanz, wenn sie schon dadurch eingedrungen ist, dass sie mit einem Zellwandbestandtheil eine leicht lösliche Verbindung eingegangen ist, mit einem anderen Zellinnernbestandtheil eine relativ schwerer lösliche, schwerer diffusible Verbindung eingehen kann. Nur das „sozusagen Histologischwerden", das Ansässigwerden des neuen Theilchens rettet es davor, als leicht lösliches Produkt weiter geschwemmt, zunächst an anderen Zellcomplexen vorbei und entweder dabei schon oder, wenn es für alle diese Zellen noch zu hoch zusammengesetzt war, neuerdings dem Darme und seiner abbauenden Thätigkeit zugeführt zu werden.

Andererseits ist auch kein histologischer Bestandtheil der Zelle seiner Sesshaftigkeit sicher, da er in dem Moment, wo die Zellfunction oder der Zusammentritt mit einem neuen Bestandtheil etwas zu leicht Lösliches aus ihm macht, in den „Circu-

Digitized by Google

in anderen Fällen beim ausgewachsenen Organismus wird der grösste Theil zum Zerfall gelangen.

Auch der Antheil, den Wärme und Bewegungserzeugung beanspruchen, wird ja durch den Zustand der Organe geregelt, der ja von der Temperatur und der Functions-Inanspruchnahme abhängt.

Naturgemäss sind ja nicht allein chemische Kräfte, die die Zellenvorgänge beeinflussen. Gerade der Umstand, dass mechanische, thermische, elektrische, kurzum die verschiedensten physikalischen Einflüsse so leicht zu chemischen Aenderungen im Organismus Anlass geben, ist ein für den inneren Aufbau der kleinsten Bestandtheile der lebenden Zelle so charakteristischer.

Es ist also gar nicht nöthig, daran zu denken, dass irgend ein Organ bestimmend wirkt, oder das Nährmaterial speciell adaptirt ist, uns entweder für Aufbau oder für Wärme und Bewegungsbeginn verwendet zu werden.

Wärme und Bewegung führen eben zu chemischen Substanzänderungen der Zelle, zu deren Restituirung neue Substanz als Ersatz gebraucht wird.

Dieser Ersatz darf allerdings, nur in einem kleinsten Theil als Ersatz histologisch-fixirten Materiales angesehen werden.

---

lationsstrom" gerissen wird, aus der Zelle in das Blut übertritt und, wenn er nicht von einer anderen Gewebszelle chemischen Halt finden kann, ebenfalls dem stets weiter verdauenden Darm zugeführt wird.

Solcher Art wird verständlich, dass die lang studirte Frage, ob immer nur das neu eingeführte Nahrungsmaterial oder das schon im Gewebe sozusagen fixirte ältere Material zum Abbau für Wärme und Bewegung bestimmt seien, eine ganz unnütze, nur aus dem Gesetzaufstellungsbestreben des Theoretikers hervorgegangene ist.

Es ist ganz ähnlich, als wollte jemand wissen, ob immer die Neugeborenen zunächst sterben, oder ob die ältesten sterben und die jüngeren an ihre Stelle rücken.

Dass aber etwas, was eben aufgebaut wurde, nicht in der nächsten Secunde zerstört wurde, diesbezüglich muss man berücksichtigen, dass unsere Zellen ja nicht mit Gefässen des chemischen Laboratoriums zu vergleichen sind, mit einer Flüssigkeit, in der ein Reagens den ganzen vorhandenen Vorrath von Substanz unrettbar in Action zieht, bis chemisches Gleichgewicht eingetreten ist.

Das ist ja das Wesentliche, vor allem Anderen so Unterscheidende des Zellenaufbaues, dass die Zelle aus so vielen nicht mischbaren Theilen verschiedener chemischer Natur besteht und in den auch dem mikroskopischen Blick schon sichtbar abgegrenzten tausenden Körnchen und Tröpfchen und den Vacuolen ebenso viele Grenzen für die chemische Wirksamkeit der einzelnen Theile geschaffen sind. In dem Momente, da in der Zone a ein Theilchen zur Säure geworden, geht es als Säure z. B. aus osmotischen Gründen in die Zone b, in der es vor den weiteren Einwirkungen des a-Reagens sicher ist, gerade so, wie bei einer Ausschüttelung eines organisch sauren Extractes mit Aether die organischen Säuren im Aether der weiteren Einwirkung der anorganischen Säure entzogen sind.

Und dass in den Zellen — trotzdem der Organismus für alle seine Substanzen Lösungsmittel besitzt — resistentere und weniger resistente Antheile vorhanden sind, dass die Nucleinantheile z. B. resistent sind, obwohl an so und soviel Stellen Nuclein zerstört werden kann, ist nicht sonderbarer, als dass wir Glas in Eisengefässen schmelzen und andererseits Eisen in Glasgefässen lösen können.

Digitized by Google

Ob aber das eiweissartige Material der Zelle mehr oder weniger fixirt ist; irgend ein Vorgang, der die leichtere Diffusibilität begünstigt, bringt es aus der Zelle in den Blutstrom und von da eventuell wieder in den Darm und nur derjenige Antheil des Serums, der hier einem Abbau unterliegt, kann für die weiteren Zellabbauzwecke verwendet werden.

Der endgiltige Effect ob Aufbau oder Abbau stattfindet, hängt, wenn überhaupt die Möglichkeit des Ansatzes entweder durch Wachsthumszeit, Functionsanspannung des Organes oder Reconvalescenz etc. gegeben ist — davon ab, ob die Zufuhr des neuen Materiales grösser ist als der Bedarf zur Bestreitung von Wärme und Bewegung.

Zu diesen physiologischen Vorgängen des Zelllebens der Organe können noch Aenderungen pathologischer Art kommen, wo Leukocytenzerfall, Gewebsnekrosen und Bakterienwirkung reichlich Eiweissabbauproducte liefern mögen.

Es bleibt also auch nach der neuen Auffassung den Zellen der einzelnen Organe genügend Stoffwechselarbeit übrig, aber wirklich nur jene, die ihren speciellen Zwecken zugehört.

Wenn man einen Vergleich wagen darf, so übernimmt der Darm die wichtigste, weil erste staatliche Abbauthätigkeit, deren Ergebniss für sämmtliche Theile des Organismus wichtig ist, während den einzelnen Organen nur jene Thätigkeit übrig bleibt, die diesem betreffenden Gemeindegebiet zufolge seiner speciellen Lage und Eigenschaft zufallen.

Unsere bisherige Anschauung lautete allerdings dahin: dass die Zellen überhaupt die Kraft besässen, Eiweiss stets abzubauen, was aber, wie der Versuch gezeigt hat, nicht einmal die Leber vermag.

Und das grosse Räthsel der ewig Eiweiss zerschlagenden Zelle kommt lediglich darauf hinaus, dass eben stets ein Succus entericus in den Darm sich ergiesst, und dort eine Stätte für Eiweissabbau ist.

Schlusssätze.

Bei Durchblutungsversuchen an der „Hungerleber“ können nur dann Eiweissabbauproducte gefunden werden, wenn Pfortaderblut durchgeleitet wird.

Bei Benutzung von Hungerpfortaderblut in geringem, bei Benützung von gefüttertem Pfortaderblut in reichlichem Grade.

Die Benutzung aber von anderem als Pfortaderblut, Beifügung von fremdartigem Blut, auch inactivirtem Blut, von Globulinen, von Wittepepton bleibt ohne Einfluss auf Eiweissabbau der in denselben enthaltenen Eiweisskörper.

Die Abbaufähigkeit des Pfortaderblutes beruht auf dem Gehalt an Eiweissresorptionsproducten aus dem Darme, die unter normalen Verhältnissen grösstentheils in coagulirbarer Form und der Pseudoglobulinfraction angehörig vorhanden sind.

Es nöthigt dies zur Annahme, dass auch im Hunger aus dem Blute in den Darm Eiweiss ausgeschieden wird, das in gespaltener Form wieder zur Resorption gelangt.

Digitized by Google

Der Darm stellt den Ort dar, wo nicht nur das Eiweiss in leichter resorbirbare Form gebracht wird, sondern auch der erste und nach Umständen auch der grösste Theil jenes dem Energiebedürfniss dienenden Eiweissabbaues vor sich geht, den man den Zellen des Organismus bisher zugewiesen hat.

Das Vorkommen der reichlichen Fäulniss- und Fett-, sowie der Eisen- und Kalkmengen im Hungerdarm und Koth lassen es als sehr wahrscheinlich annehmen, dass überhaupt zum Zwecke vieler Abbauvorgänge das aus den Zellen an das Blut abgegebene Material dem Darme behufs Abbaues zugeführt wird.

Digitized by Google

II.

Aus der Tübinger medicin. Klinik.

Ueber die Vasomotoren des Gehirns.

Untersuchungen an Thier und Mensch.

Von

Dr. **Otfried Müller**, Privatdocent, I. Assistenzarzt der Klinik. und **Richard Siebeck**, Medicinalpraktikant.

(Hierzu Tafel I—IV.)

Die Frage nach dem Vorhandensein von Gefässnerven innerhalb des Gehirnes und Rückenmarkes ist seit langer Zeit Gegenstand ausgedehnter Controversen. Betrachtet man die äusserst fein differenzirte Gefässinnervation anderer Organe, so muss es Wunder nehmen, dass noch heutigen Tages eine grosse Anzahl von Forschern dem Gehirn jede selbstständige Regulirung seiner Durchblutung abzusprechen geneigt ist. Gewiss ist es nicht statthaft, aus der Idee der Zweckmässigkeit einer Anordnung ohne weiteres Schlüsse auf deren wirkliches Vorhandensein im Organismus zu ziehen. Der Gebrauch des Zweckmässigkeitsgedankens aber als einer für empirische Forschung Richtung gebenden Idee ist seit dem Vorgange Bier's[1]) auch innerhalb der Medicin wieder zur Geltung gekommen. Der Gedanke, unser wichtigstes und feinst differenzirtes Organ bezüglich seiner Durchblutung widerstandslos den Schwankungen des allgemeinen Blutdruckes ausgeliefert zu sehen, ist angesichts der feinen Regulirung, welche z. B. die Nieren für ihre Durchblutung besitzen, schwer zu fassen. Die Schwierigkeit, diesen Gedanken mit unseren derzeitigen Anschauungen vom Kreislauf zu vereinigen, ist es denn auch gewesen, die wieder und immer wieder zu Bemühungen angeregt hat, den empirischen Nachweis des thatsächlichen Vorhandenseins von Gefässnerven innerhalb des Gehirnes zu erbringen. Schon mehrfach schien ein solcher wirklich gegeben, aber stets von neuem waren scharfsinnige Kritiker am Werke, die Resultate der Beobachtungen umzudeuten. So ist eine grosse Literatur erwachsen, deren eingehende Besprechung ein Buch füllen könnte. Die Frage selbst ist noch heute ungelöst.

---

1) Bier, Hyperämie als Heilmittel. Leipzig 1905.

Digitized by Google

Literatur.

Für das Vorhandensein vasomotorischer Nerven im Gehirn sind die verschiedensten Gesichtspunkte geltend gemacht worden. Einmal besitzen die Hirngefässe, wie besonders von Strasser[1]) hervorgehoben, eine gut entwickelte Musculatur, die ohne entsprechende Innervation nutzlos erscheinen möchte. Dass diese Musculatur im Stande ist, das Gefässlumen von sich aus und unabhängig vom Blutdruck beträchtlich zu variiren, haben die Versuche von Biedel und Reiner[2]) gezeigt, die bei hirnwärts gerichteten Injectionen kleiner Dosen von Adrenalin eine deutliche Verengerung der Hirngefässe auftreten sahen. Es muss hervorgehoben werden, dass damit nicht, wie vielfach angenommen wird, ein directer Nachweis von Vasomotoren für die Gehirngefässe erbracht ist, denn das Adrenalin greift nach den neueren Forschungen peripher an der Gefässwand an, wirkt also jedenfalls ohne Vermittlung dieser hypothetischen Nerven. Die Versuche zeigen vielmehr nur, dass die Hirngefässe sich unter gewissen Umständen unabhängig vom Stande des allgemeinen Blutdruckes zu contrahiren vermögen.

Dass dieses letztere auch spontan geschehen kann, ohne dass irgend ein erkennbarer Reiz auf die Hirngefässe einwirkt, ist ebenfalls von Biedel und Reiner[2]) gezeigt worden. Diese Forscher sahen spontane Gefässcaliberschwankungen an den Gehirngefässen, die den Schwankungen des Blutdruckes theilweis sogar direct entgegengerichtet waren. Die Entstehung derartiger Caliberschwankungen dürfte ohne die Annahme reflectorischer Einflüsse schwer erklärbar sein. Mehr als ein indirecter Hinweis auf das Vorhandensein von Hirnvasomotoren ist aber mit diesen Beobachtungen ebenfalls nicht gegeben.

Aehnlich verhält es sich mit den zahlreichen Angaben über die Wirkungsweise des Chloroforms auf die Hirngefässe. Nach den übereinstimmenden Angaben von Mosso[3]), Gärtner und Wagner[4]), Hürthle[5]), F. Pick[6]) und anderen tritt nach Inhalation von Chloroform eine starke Erweiterung der Hirngefässe auf. Da gleichzeitig der Blutdruck stark absinkt, ist eine hämodynamische Erklärung dieses Phänomens unmöglich. Eine directe Einwirkung des Chloroforms auf die Gefässwand scheint nach den Untersuchungen Knoll's[7]) ebenfalls unwahrscheinlich. Es bleibt mithin nur die Annahme übrig, dass dieses auf das vasomotorische Centrum einwirkende Mittel reflectorisch eine Erweiterung der Hirngefässe auslöst.

Weitere indirecte Hinweise auf das Vorhandensein vasomotorischer Nerven für die Hirngefässe sind in den Beobachtungen einzelner Autoren über das Verhalten des Hirnkreislaufes bei sensiblen Reizen der Körperperipherie gegeben. Nothnagel[8]) und theilweis auch Krauspe[9]) sahen bei Reizung des Nervus cruralis mit faradischen Strömen oder bei plötzlicher schmerzhafter Umschnürung des Oberschenkels eine Contraction der Piagefässe auftreten. Aehnliches beobachtete François Frank[10]) an der Carotis bei elektrischer Reizung des Cruralis. Endlich sah

---

1) Strasser citirt nach Kocher, Hirnerschütterung, Hirndruck, Hirnchirurgie. Nothnagel's Handbuch. 9, 4. S. 58.

2) Biedel und Reiner, Pflüger's Archiv. Bd. 79. S. 158.

3) Mosso, Ueber den Kreislauf im Gehirn. Leipzig. 1881.

4) Gärtner und Wagner, Wien. med. Wochenschr. 1887.

5) Hürthle, Pflüger's Archiv. Bd. XLIV.

6) F. Pick, Arch. f. experim. Path. u. Therap. Bd. 42.

7) Knoll, Berichte d. Wien. Acad. Bd. LXXVIII. 3. Abth.

8) Nothnagel, Virchow's Archiv. Bd. 40.

9) Krauspe, Virchow's Archiv. Bd. LIX.

10) François Frank, Archives de Physiologie. 1893.

Digitized by Google

Patrici[1]) bei einem Knaben mit Schädeldefect bei sensibler Reizung der Haut in einer grossen Anzahl von Fällen Abnahme des Gehirnvolumens.

Auch unter dem Einfluss kalter und warmer Bäder sind vielfach Caliberschwankungen an den Hirngefässen beobachtet worden, die teilweis freilich rein hämodynamisch [Schüller[2])], teilweis aber auch reflectorisch [Otfried Müller[3])] gedeutet wurden.

Einen directeren Hinweis auf das thatsächliche Vorhandensein von Hirnvasomotoren liefert der Befund Obersteiner's[4]), der in der Gefässwand selbst nervöse Elemente nachwies.

Der stricte Nachweis eines Vasomotorentonus der Hirngefässe im Sinne Claude Bernard's[5]) und Brown-Sequard's[6]) vermittelst der Durchschneidung und Reizung der zuführenden Nervenstämme ist häufig und mit den differentesten Erfolgen versucht worden. Als erster sah Brachet[7]) im Jahre 1837 nach Durchschneidung des Halssympathicus und Exstirpation des obersten Halsganglion eine Erweiterung der Piagefässe derselben Seite beim Hunde auftreten. Dieser Befund wurde von van der Becke Callenfels[8]) im Jahre 1855, von Goujon[9]) im Jahre 1867 und von Nothnagel[10]) ebenfalls im Jahre 1867 bestätigt. Nothnagel konnte dann auch weiter zeigen, dass die nach der Durchschneidung des Sympathicus erweiterten Piagefässe sich nach Reizung des centralen Stumpfes des durchschnittenen Nerven wieder deutlich contrahirten. Diese Beobachter gingen sämmtlich von der makroskopischen Betrachtung der Gefässe in der Pia aus, sie bedienten sich also einer relativ rohen Methode, deren Ergebnisse nicht graphisch oder bildlich fixirt wurden.

Eine Erhöhung der Temperatur des Gehirnes nach Durchschneidung des Halssympathicus und namentlich nach Exstirpation des oberen Cervicalganglion fand Claude Bernard[11]) selbst im Jahre 1858. Doch glaubte er seinen Befund zunächst nicht durch Gefässerweiterung, sondern durch vermehrte Wärmeproduction in den betreffenden Gewebsabschnitten erklären zu müssen.

Mittelst seiner Methode der Registrirung der Druckschwankungen im Circulus arteriosus Willisii kam Hürthle[12]) im Jahre 1889 zu dem Ergebniss, dass die Durchschneidung des Halssympathicus keinen Einfluss auf die Hirngefässe habe, während faradische Reizung des centralen Stumpfes des durchschnittenen Nerven deren sofortige Contraction veranlasse. Dieser Befund wurde mittelst der gleichen Methode von Cavazzani[13]) im Jahre 1893 bestätigt, wenn auch anders gedeutet, und von Wiechowski[14]) im Jahre 1902 neuerdings hervorgehoben.

---

1) Patrici, Riv. di Freniatria. Vol. 23.

2) Schüller, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 14.

3) Otfried Müller, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 82.

4) Obersteiner, Arbeiten aus dem Wiener Institut für Anatomie und Physiologie des Centralnervensystems. 1897.

5) Claude-Bernard, Comptes rendus de la société de biologie. 1851.

6) Brown-Sequard, Leçons sur les nerfs vasomoteurs. Paris. 1872.

7) Brachet, Recherches expérimentales sur les fonctions du système nerveux ganglionaire. Paris. 1837.

8) van der Becke Callenfels, Zeitschr. f. rat. Med. 1855.

9) Goujon, Journal de l'Anatomie et de la Physiologie. 1867.

10) Nothnagel, Virchow's Archiv. Bd. 40.

11) Claude Bernard, l. c.

12) Hürthle, Pflüger's Archiv. Bd. XLIV. S. 562.

13) Cavazzani, Archives Italiennes de Biologie. XIX. 1893.

14) Wiechowski, Arch. f. experim. Path. u. Therap. Bd. 48.

Digitized by Google

Nach hoher Halsmarkdurchschneidung sah Spina[1]) im Jahre 1898 ein Hervorquellen des Gehirnes aus der Trepanöffnung, und Wiechowski[2]) konnte 1902 bei demselben Eingriff mittelst der Hürthle'schen Methode Vasodilatation im Gehirn nachweisen. Das Gleiche fand der letztgenannte Autor auch als, wenn auch nur kurz andauernde, Folge des Aronsohn-Sachs'schen Wärmestiches[3]).

Zuletzt hat im Jahre 1904 Jensen[4]) bei einseitiger Sympathicusreizung eine Abnahme des Stromvolumens der Carotis interna gefunden, während einfache Durchschneidung des Nerven keine sichere Veränderung ergab. Er schloss daraus auf Bestehen von Vasoconstrictoren für die Hirngefässe, die aber keinen Tonus besitzen sollten.

Diesen zum Theil positiven Resultaten bei Durchschneidung und Reizung des Halssympathicus oder des Halsmarkes stehen eine grosse Anzahl völlig negativer Befunde gegenüber. So sah Schulz[5]) im Jahre 1866 bei Durchschneidung und Reizung des Halssympathicus keinerlei Beeinflussung der Piagefässe. Jolly[6]) erhielt bei der gleichen Operation im Jahre 1871 keine klaren und bei Wiederholung der Versuche zusammen mit Riegel[7]) vollständig negative Resultate.

Bei Anwendung der zu diesem Zweck von ihnen besonders ausgestalteten plethysmographischen Methode sahen im Jahre 1890 Roy und Sherrington[8]) nach Durchschneidung und Reizung des Halssympathicus keinerlei Veränderung an den Hirngefässen.

Sehr eingehende Untersuchungen über die Verhältnisse der intracraniellen Circulation im Allgemeinen und das Vorhandensein von Hirnvasomotoren im Besonderen stellten in den Jahren 1895 und 1896 Bayliss und Hill[9]) und Leonard Hill[10]) an. Sie massen gleichzeitig den Druck an der Hirnoberfläche, den Druck im Liquor, im Torcular Herophili, in der Carotis und im rechten Vorhof. Sie sahen nach Durchschneidung und Reizung des Halssympathicus zwar Caliberschwankungen an den Hirngefässen auftreten, glaubten aber dieselben rein hämodynamisch deuten zu müssen. Von diesen Versuchen wird später noch eingehender die Rede sein müssen.

Unbestimmte Resultate erhielten mittelst der Gärtner und Wagner'schen Methode[11]) der Bestimmung der venösen Abflussmenge im Jahre 1897 Reiner und Schnitzler[12]). In einem Theil ihrer Versuche trat nach Reizung des Vagosympathicus eine Gehirnhyperämie auf, in einem anderen blieb diese ohne jeden Einfluss auf die Gehirncirculation.

Uebersieht man diese zahlreichen widersprechenden Resultate, die von den einzelnen Untersuchern mit den verschiedensten Untersuchungsmethoden erzielt sind, so versteht man, wenn sich auch die letzten Referenten über die Frage der Gehirnvasomotoren in den grossen Sammelwerken ausserordentlich vorsichtig und zurückhaltend

---

1) Spina, Wien. med. Blätter. 1898. 21. Jahrg. No. 16.

2) Wiechowski, Arch. f. experim. Path. u. Therap. Bd. 48.

3) Aronsohn-Sachs, Pflüger's Archiv. Bd. 37. 1885.

4) Jensen, Pflüger's Archiv. Bd. 103. 1904.

5) Schulz, Petersb. med. Zeitschr. 1866. Bd. 11.

6) Jolly, Untersuchungen über den Gehirndruck und über die Blutbewegung im Schädel. Würzburg. 1871.

7) Riegel und Jolly, Virchow's Archiv. Bd. 52. 1871.

8) Roy and Sherrington, Journal of physiology. Bd. 11. 1890.

9) Bayliss and Hill, Journal of physiology. 1895. Bd. 18.

10) Leonard Hill, The physiology and pathology of the cerebral circulation. London. 1896.

11) Gärtner und Wagner, Wien. med. Wochenschr. 1887.

12) Reiner und Schnitzler, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 38. 1897.

Digitized by Google

aussprechen. So schreibt Hoffmann in Nagel's Handbuch der Physiologie[1]): „Reizung des Kopfendes des Vagosympathicus beim Hunde führt manchmal deutliche Verengerung, seltener auch Erweiterung der Hirngefässe herbei. Ob dieser Nerv selbst Gefässnerven für das Hirn enthält, oder ob die Aenderung der Gefässweite reflectorisch ausgelöst wird, ist damit natürlich nicht entschieden". Und Langley[2]) schreibt in den Ergebnissen der Physiologie: „Der Sympathicus sendet Nervenfasern zu den Arterien des Gehirnes und Rückenmarkes, doch sind die Zeugnisse, wonach sie entweder Verengerung oder Erweiterung verursachen, einander widersprechend."

Methodik.

Entschliesst man sich angesichts dieser äusserst widerspruchsvollen Angaben der Literatur zu neuen Untersuchungen über die Frage der Hirnvasomotoren, so ist es zweckmässig, nicht wie die meisten früheren Beobachter, nur eine einzelne Untersuchungsmethode, sondern vielmehr mehrere verschiedene durchzuführen und bindende Schlüsse nur aus deren übereinstimmenden Resultaten zu ziehen. Gottlieb und Magnus[3]) haben bei ihren Untersuchungen über die Wirkung der Digitaliskörper auf die Hirncirculation diese Vorsicht gebraucht. Sie erscheint angesichts der besonderen Circulationsverhältnisse geboten, die sich in der starren Schädelkapsel vorfinden.

Die Frage, ob der Blutumlauf im Gehirn bei eröffnetem Schädel ein wesentlich anderer sei, als bei geschlossenem, wird noch immer ventilirt. Gewiss wird heutzutage Niemand mehr ausschliesslich auf dem Standpunkte der Monro-Albercombischen Anschauung stehen, die angesichts der gegebenen Constanz des Raumes im Schädelrückenmarkraum und der Incompressibilität der Hirnsubstanz jede Möglichkeit einer wechselnden Blutfüllung des Gehirns stricte leugnete, einer Anschauung, welche lehrte, das Schädelinnere sei dem Atmosphärendruck nicht unterworfen, sondern stelle ein völlig unabhängiges hydrodynamisches System dar, und die demgemäss zu dem Schluss kam, es sei für die Blutfüllung des Hirns gleichgiltig, ob der Kopf nach oben oder nach unten getragen werde. Es ist seither viel für und wider diese Anschauung geschrieben worden. Ein näheres Eingehen auf die ausgedehnte Literatur würde Rahmen und Zweck dieser Arbeit bei Weitem überschreiten. Eingehendere Darstellungen finden sich in dem ausgezeichneten Buche Kocher's über Hirnerschütterung, Hirndruck u. s. w.[4]) und in der Berger'schen Monographie „zur Lehre der Blutcirculation in der Schädelhöhle des Menschen"[5]). Hier sei nur noch einmal darauf hingewiesen, dass man die wechselnde Blutfüllung der Piagefässe auch bei geschlossenem Schädel direct sichtbar machen kann, wenn man nach der schon von Ravina[6]) geübten, und von Donders[7]), François Frank[8]), Edler[9]) u. A. aus-

1) Nagel, Handbuch der Physiologie des Menschen. Braunschweig. 1905.

2) Langley, Ergebnisse der Physiologie. 2. Jahrg. 1903. 2. Abth.

3) Gottlieb und Magnus, Archiv f. exper. Path. u. Therapie. Bd. 48.

4) Kocher, Hirnerschütterung, Hirndruck, Hirnchirurgie. Nothnagel's Handbuch. 9, 4.

5) Berger, Zur Lehre von der Blutcirculation in der Schädelhöhle des Menschen. Jena 1901.

6) Ravina, Mémoires de l'académie impériale des sciences. 1813.

7) Donders, Schmidt's Jahrbücher. 1851. Bd. 69.

8) François Frank, Journal de l'anatomie. 1871. Bd. 13.

9) Edler, Brit. med. Journal. 1897. No. 1924.

Digitized by Google

gebildeten Methode in das Trepanloch ein luftdicht schliessendes Glasfenster mit entsprechender Fassung einschraubt. Gefässkaliberschwankungen der Hirngefässe kommen also thatsächlich in ausgiebigem Masse auch bei geschlossenem Schädel zu Stande. Dass für die Compensation dieser Gefässkaliberschwankungen innerhalb der Schädelkapsel in erster Linie Veränderungen der venösen Abflussmenge in Betracht kommen, erscheint wahrscheinlich. Erweitern sich die Hirnarterien, und fliesst somit mehr arterielles Blut in den Schädel hinein, so wird der venöse Abfluss aus den Hohlvenen und den Emissarien entsprechend rascher. Contrahiren sich die Hirnarterien, so verlangsamt sich der venöse Abfluss entsprechend. Zu dieser Annahme stimmt auch die von Cramer[1]), Grashey[2]) u. A. beobachtete Thatsache, dass die aus dem Gehirn abführenden Venen unter Umständen einen dem arteriellen synchronen Puls zeigen. Veränderungen in der Menge des Liquor cerebrospinalis, der nach den Untersuchungen von Axel Key und Retzius[3]) mit der venösen Blutbahn, wie auch mit dem Lymphgefässsystem in Beziehung steht, scheinen bei diesen gewöhnlichen Gefässkaliberschwankungen keine nennenswerthe kompensatorische Rolle zu spielen, sondern erst bei eintretendem Hirndruck in Betracht zu kommen. Es ist deshalb wohl wahrscheinlich, dass Bayliss und Hill[4]) Recht haben, wenn sie in neuerer Zeit wieder darauf hinweisen, dass die Gesammtblutmenge im Schädelinnern immer annähernd constant bleibe, und dass in diesem Sinne die Monro-Albercombi'sche Lehre noch immer zu Recht bestehe. Damit ist aber ein sehr ausgiebiger Blutwechsel in den einzelnen Abschnitten des Hirngefässsystems nicht ausgeschlossen. Der gesammte Körper hat ebenfalls eine stets constante Blutmenge, das hindert aber keineswegs eine sehr zweckmässige und fein differenzirte Vertheilung dieser Menge in seine verschiedenen Organe je nach deren jeweiligem Bedarf. In diesem Punkte mag also die Monro-Albercombi'sche Lehre dem Buchstaben nach zu Recht bestehen, ihrem Sinne nach trifft sie auch hier nicht zu. Völlig unrichtig ist sie in dem zweiten Punkte, in der Annahme, dass das Schädelinnere dem Atmosphärendruck nicht unterworfen sei. Geigel[5]) zeigt an einem praktischen Beispiel in drastischer Weise, wie unsinnig diese Annahme ist. Er sagt, wenn das Blut in den Hirngefässen nicht in gleicher Weise wie dasjenige im übrigen Kreislauf dem Druck der Umgebung ausgesetzt wäre, so müssten die Hirngefässe eines Tauchers bei etwa 20 m Wassertiefe platzen und die Hirnmasse zermalmen, weil der Druck im Körperkreislauf inzwischen denjenigen im Hirnkreislauf soweit übertreffen würde, dass ein Einbruch nach dem Orte niederen Druckes erfolgen müsste. In der That ist man denn auch längst zu der Erkenntniss gekommen, dass innerhalb der Schädelkapsel nicht ausschliesslich hydrodynamische, sondern auch hydrostatische Gesetze Geltung haben. Die ausführlichsten und besten Untersuchungen über die Hydrostatik im Schädelrückenmarkraum stammen von Grashey[6]). Aus ihnen ergiebt sich, dass am höchsten Punkte des Schädelinnern beim aufrecht stehenden Menschen ein Druck von -130 mm, am Foramen magnum ein Druck von ± 0 mm Wasser herrscht. Daraus lässt sich entnehmen, dass eine Trepanation auf der Scheitelhöhe bei einem aufrecht stehenden Menschen eine Druckschwankung innerhalb der Schädelkapsel zur Folge haben müsste. Diese Ergebnisse Grashey's finden sich in der Praxis bestätigt. Bei trepanirten

---

1) Cramer, Experimentelle Untersuchungen über den Blutdruck im Gehirn. Inaug.-Diss. Dorpat 1873.

2) Grashey, Festschrift für L. A. Buchner. München 1892 bei Lehmann.

3) Key und Retzius, Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Stockholm 1875.

4) Bayliss und Hill, l. c.

5) Geigel, Die Mechanik der Blutversorgung des Gehirns. Stuttgart 1890.

6) Grashey, l. c.

Digitized by Google

Menschen sieht man nach Kocher[1]) in aufrechter Stellung das Gehirn zurücksinken, in liegender Stellung gegen das Trepanloch andrängen. Die mit diesen Druckschwankungen innerhalb der Schädelhöhle bei Trepanirten auftretenden Circulationsstörungen macht Kocher sogar für epileptische Anfälle verantwortlich, wie er sie bei Patienten anlässlich des ersten Aufstehens beobachtet hat. Man sieht daraus jedenfalls, dass die Eröffnung der Schädelhöhle bei aufrechter Stellung kein für die Hirncirculation völlig indifferenter Eingriff ist. Ob solche Druckschwankungen und die damit verbundenen Circulationsstörungen bei Trepanation in liegender Stellung völlig zu vermeiden sind, steht dahin. Jedenfalls dürften sie bedeutend geringer ausfallen. Angesichts dieser Lage der Dinge wird es verständlich erscheinen, wenn man, wie oben ausgeführt, bei Untersuchungen über die Hirncirculation nicht nur Methoden benutzt, die am eröffneten Schädel angreifen, sondern auch solche, die ein Urtheil ohne Eröffnung der Schädelhöhle gestatten.

Methoden zur Untersuchung der Caliberschwankungen an den Hirngefässen, die eine Eröffnung der Schädelhöhle erfordern, sind:

1. Die Betrachtung der Piagefässe. Auch wir haben diese Methode geübt und uns überzeugt, dass es sehr schwierig ist, mit ihr wirklich zuverlässige Resultate zu bekommen. Mit Recht heben Gottlieb und Magnus[2]) hervor, dass zu sicherer Beurtheilung der Phänomene das Entwerfen einer Zeichnung nothwendig ist. Aber auch unter dieser Voraussetzung, ja selbst bei event. Anwendung der Photographie, vermag die Methode nicht annähernd das zu leisten, was man mit fortlaufender graphischer Registrirung erreicht.

2. Die Leonhard Hill'sche[3]) Versuchsanordnung der gleichzeitigen Druckmessung an der Hirnoberfläche, im Torcular, im Liquor, in der Carotis und im rechten Vorhof. Diese Versuchsanordnung scheint uns zur Auffindung feiner Caliberschwankungen an den Hirngefässen nur mit gewissen Einschränkungen geeignet. Es handelt sich hier um Phänomene, die nur mit sehr geringer Energieentwickelung in Erscheinung treten. Will man sie zur Darstellung bringen, so wird man jedenfalls Methoden wählen, bei denen durch Trägheit und Reibung nur die denkbar geringsten Energieverluste auftreten. Die Manometer gehören aber naturgemäss nicht zu diesen Vorrichtungen.

3. Die Plethysmographie, sei es, dass dieselbe direct durch Aufzeichnung der Volumenschwankungen des Liquor oder indirect mittelst des Gehirnplethysmographen von Roy und Sherrington[4]) ausgeführt wird. Bei Verwendung geeigneter Schreibvorrichtungen vereinigt diese Methode die Vorteile einer unausgesetzten Registrirung und sehr geringer Energieverluste in sich und erscheint deshalb für die vorliegenden Zwecke am brauchbarsten. Wir haben sie in einer grossen Anzahl von Versuchen in verschiedenen Modificationen angewandt.

Methoden zur Beobachtung der Hirncirculation, die ohne Eröffnung der Schädelhöhle zur Durchführung gelangen können, sind:

1) Kocher, l. c.

2) Gottlieb und Magnus, l. c.

3) Leonhard Hill, The physiology and pathology of the cerebral circulation. London 1896.

4) Roy und Sherrington, Journal of physiology. Bd. 11. 1890.

Digitized by Google

1. Die Bestimmung der Blutmenge, welche durch eine direct aus dem Schädel abführende Vene in der Zeiteinheit abläuft. Diese von Gärtner und Wagner[1]) angegebene und später von zahlreichen anderen Untersuchern, zuletzt von Gottlieb und Magnus ausgestaltete Methode ergiebt bei richtiger Technik sehr gute Resultate, die sich allerdings an Feinheit der Reaction mit denen der Plethysmographie nicht messen können. Wir haben diese Methode in verschiedenen Modificationen in einer Anzahl von Versuchen durchgeführt, um unsere plethysmographisch erhaltenen Resultate zu controliren. Hier wäre auch noch der von F. Pick[2]) ausgebildeten Methodik der Bestimmung der venösen Abflussmenge bei defibrinirten Thieren Erwähnung zu thun.

2. Die Methode der gleichzeitigen Druckmessung im Circulus arteriosus (von der Carotis interna aus) und in der Carotis communis, wie sie Hürthle[3]) angegeben hat. Auch diese Methode leidet, wie alle Druckmessungen, an dem Nachtheil, dass sie mit relativ trägen Instrumenten arbeitet. Sie hat daher sowohl ihrem Urheber, als auch Wiechowski[4]) und anderen, die sie später anwandten, ebenso wie uns selbst, nur für gröbere Veränderungen positive Resultate ergeben. Wir haben aus diesem Grunde von einer ausgedehnteren Anwendung dieser Methode Abstand genommen.

3. Unter bestimmten, später näher zu besprechenden Cautelen die von Otfried Müller[5]) angegebene Partialwägung des Kopfes, die von uns in ausgedehnter Weise am Menschen, wie am curarisirten Thier mit guten Resultaten zur Anwendung gebracht ist.

Ausser den hier genannten sind von einzelnen Forschern noch andere Versuchsanordnungen zur Beobachtung der Hirncirculation angegeben worden. Ihre Besprechung würde aber bei dem geringfügigen praktischen Werth, den sie besitzen, hier zu weit führen.

Veränderungen der Hirncirculation nach Sympathicusdurchschneidung und -Reizung.

Um der Frage nach dem Vorhandensein von Gefässnerven im Gehirn und nach ihrem event. Tonus näher zu kommen, haben wir zunächst in 31 Versuchen beim Hunde den Vagosympathicus durchschnitten und das centrale Ende des durchschnittenen Nerven faradisch gereizt. Dem haben wir dann noch 3 Controlversuche beim Kaninchen angeschlossen, bei dem der Sympathicus isolirt verläuft und somit ohne Verletzung des Vagus durchschnitten und gereizt werden kann.

In 21 von den bei Hunden angestellten Versuchen haben wir das Gehirn plethysmographirt. Durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Professor Gottlieb stand uns der von Gottlieb und Magnus[6]) bei ihren

1) Gärtner und Wagner, l. c.
2) F. Pick, Archiv für experimentelle Pathologie und Therapie. Bd. 42.
3) Hürthle, l. c.
4) Wiechowski, Archiv für experimentelle Pathologie und Therapie. Bd. 48.
5) Otfried Müller, Deutsch. Archiv für klin. Med. Bd. 82. 1905.
6) Gottlieb und Magnus, l. c.

Digitized by Google

Untersuchungen über die Wirkung der Digitaliskörper auf die Hirncirculation verwandte Hirnplethysmograph nach Roy und Sherrington[1]) zur Verfügung. Derselbe besteht im Wesentlichen aus einem, an seinem unteren Ende mit einer dünnen Membran abgeschlossenen Tubus, welcher durch ein entsprechendes Trepanloch so in den Schädel eingefügt werden kann, dass die Membran die Gehirnoberfläche berührt und deren Schwankungen aufnimmt, während der Liquor cerebrospinalis neben dem Tubus freien Abfluss findet. Naturgemäss kann man mit diesem Apparat nur sehr geringfügige Volumenschwankungen erhalten, denn er misst thatsächlich nicht das Gesammtvolumen des Gehirns, sondern nur dessen jeweiligen senkrechten Durchmesser von der Schädelbasis bis zum Trepanloch, welcher einen directen, wenn auch verkleinerten Maassstab für die thatsächlichen Volumschwankungen des ganzen Organes giebt. Roy und Sherrington glaubten dieses Opfer sehr kleiner Ausschläge des Apparates bringen zu müssen, um etwaige Fehler, die sich aus einem Wechsel in der Menge des Liquor cerebrospinalis ergeben könnten, auszuschalten. Frühere Untersucher, unter denen namentlich Fredericq[2]) zu nennen ist, hatten sich bei der Aufzeichnung der Volumenschwankungen des Gehirns damit begnügt, ein Ansatzrohr luftdicht in den Schädel einzufügen, indem sie den knöchernen Schädel als Oncometergefäss und den Liquor als übertragendes Medium benützten. Man bekommt bei dieser Versuchsanordnung ungleich ausdrucksvollere Curven, an denen die pulsatorischen, die respiratorischen und die undulatorischen Schwankungen in äusserst charakteristischer Weise hervortreten. Es mag nun wohl sein, dass bei lang fortgesetzten Versuchen die auf diese Weise gewonnenen Curven durch eintretende Schwankungen der Menge des Liquor entstellt werden; bei kurz ablaufenden Reactionen, wie wir sie ausschliesslich zu studiren hatten, wird dieser Fehler sicher keine Rolle spielen, da der Liquor nicht innerhalb weniger Secunden nennenswerthe Schwankungen seiner Menge erleidet, zumal wenn das Schädelinnere nicht unter abnormem Druck steht. Zudem steht es noch durchaus dahin, ob nicht ein Wechsel in der Menge des Liquor auch den Apparat von Roy und Sherrington zu beeinflussen vermag. Bruns der ältere[3]) weist darauf hin, dass das Gehirn von dem Liquor bei Eigenbewegungen desselben eventuell emporgehoben werden kann; dazu kommt, dass der Liquor auch die Hirnventrikel füllt und so von sich aus den Höhendurchmesser des Gehirns verändern kann. Es ist also durchaus möglich, dass auch hier Fehlerquellen gegeben sind, und es erscheint fraglich, ob diese so viel kleiner sind, dass sie die so sehr viel geringere Deutlichkeit der Curven aufwiegen.

Wir haben demgemäss bei der grösseren Anzahl unserer Versuche nach sauberer Entfernung der Dura in das runde und glatt geschnittene Trepanloch ein Metallrohr von 11 mm lichter Weite mit conisch zuge-

1) Roy und Sherrington, l. c.

2) Fredericq, Note sur les mouvements du cerveau de l'homme. Archiv d. biologie. 1886.

3) v. Bruns' Chirurgie. Bd. I. Tübingen 1854.

Digitized by Google

spitztem Gewinde direct in den Schädel luftdicht eingeschraubt und dasselbe durch ein dünnes Bleirohr mit der Schreibvorrichtung in Verbindung gesetzt. Als übertragendes Medium zur Füllung des Systems benutzten wir physiologische Kochsalzlösung. Die Schreibvorrichtung wurde genau in der Höhe des Trepanloches aufgestellt, so dass sie mit dem Schädelinnern ein communicirendes Röhrensystem bildete. Bei einer geringen Minderzahl von Versuchen haben wir dann auch den Hirnplethysmographen nach Roy und Sherrington in der Gottlieb'schen Modification verwendet, um unsere Resultate auch nach dieser Richtung hin sicher zu stellen.

Als Schreibvorrichtung haben wir den Schlayer'schen[1]) Schwimmer verwendet, der mit ausserordentlich geringem Energieverlust arbeitet und sich für Volumcurven der Nieren [Schlayer[2])] und des Magens [Sick[3])] ausgezeichnet bewährt hat. Wie bei der von Otfried Müller[4]) angegebenen Vorrichtung zur Verzeichnung der groben Schwankungen des menschlichen Armplethysmogrammes handelt es sich auch hier um einen zwecks möglichst geringer Reibung in Petroleum gehenden Schwimmer, der mit einem ausbalancirten Schreibhebel in Verbindung steht. Als Probe der mit dieser Schreibvorrichtung zu erzielenden Volumcurven diene Curve No. 1, in der unten die Zeit, in der Mitte das Hirnvolumen und oben der Blutdruck verzeichnet sind.

Im Einzelnen gestaltete sich der Verlauf eines Versuches bei unserer Technik in folgender Weise: Der mit Morphium und etwas Aether narkotisirte mittelgrosse Hund wurde tracheotomirt und mit der Canüle für die künstliche Respiration versehen. Diese letztere wurde mittelst des Hans Meyer'schen Athmungsapparates unterhalten. Gleichzeitig wurden am Halse beiderseits die Vagosympathici freipräparirt und in eine feine Schlinge locker (ohne Druck) eingelegt wieder in die Tiefe versenkt, so dass sie später jeder Zeit hervorgezogen werden konnten, ohne nennenswerthe Bewegungen des Thieres hervorzurufen. Nunmehr wurde eine Schenkelvene präparirt, Curare gegeben und die Blutdruckcanüle in die Arteria iliaca oder in den obersten Teil der Femoralis eingebunden. Zuletzt wurde die Trepanation vorgenommen, die Dura entfernt und der Hirnplethysmograph eingesetzt. Nachdem inzwischen bereits die Narkose ausgesetzt war, wurde jetzt in Uebereinstimmung mit dem Vorgehen von Gottlieb und Magnus stets längere Zeit (mindestens 5 Minuten, meist länger) gewartet, bis sich die Curven des Hirnvolumens und des Blutdruckes auf ein dauernd constantes Niveau eingestellt hatten, so dass man vor einem zufälligen Steigen oder Sinken der Curven im Moment der Reizung sicher war.

Nunmehr wurden mittelst der zuvor angelegten Schlingen die Vagosympathici rasch aus der Tiefe hervorgezogen und unmittelbar nach

---

1) Schlayer, Centralblatt für Physiologie. Bd. 20. No. 8.

2) Schlayer und Hedinger, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1907.

3) Sick, Deutsch. Archiv für klin. Med. 1906.

4) Otfried Müller, Archiv für Anatomie und Physiologie, physiolog. Abth. Suppl. 1904.

Digitized by Google

einander durchschnitten. Gleich darauf wurde der eine der beiden centralen Stümpfe mit der Reizelektrode faradisch gereizt. — Die Momente der Durchschneidung und Reizung wurden mittelst des Langendorff-schen Apparates auf der Curve selbst markiert. Das Resultat des Eingriffes ist aus Curve No. 2 ersichtlich. Im Augenblick der Durchschneidung des ersten Vagosympathicus steigt das Hirnvolumen rasch an, nach kurzer Zeit kommt der Anstieg der Curve zum Stillstand und nimmt erst im Augenblick der Durchschneidung des zweiten Vagosympathicus einen rapiden und sehr ausgiebigen Fortgang. Mit dem Augenblick der nunmehr erfolgenden Reizung stürzt die Curve noch rascher ab, als sie zuvor gestiegen war, um unmittelbar nach Aufhören der Reizung wieder erst rasch, später langsam anzusteigen, bis sie nach 5—7 Minuten ein constant eingehaltenes Maximum erreicht. Dieses Maximum beträgt nach absolutem Maass + 0,8 ccm bei annähernd 80 ccm Hirnvolumen, d. h. etwa ein Volumenprocent Steigerung. Bei Curve No. 2 ist zu bemerken, dass wegen der langsamen Gangart des Kymographion, die nöthig war, um die Curve räumlich eng zusammenzudrängen, nur Athemschwankungen, keine Pulse in Erscheinung treten.

An dieser Curve, die Verhältnisse veranschaulicht, wie sie ähnlich, wenn auch nicht so typisch, schon von anderen Autoren aufgezeigt sind, ist vor allen Dingen ein Punkt beachtenswerth und neu: Die erste deutlich nachweisbare Veränderung an den Hirngefässen tritt beträchtlich früher ein, als eine entsprechende Veränderung des arteriellen Blutdruckes. Nicht weniger als 18 Pulsschläge vergehen nach dem Beginn der Expansion des Gehirnes, ehe der in der Iliaca gemessene Blutdruck von seinem bisher gleichmässig eingehaltenen Werthe abzuweichen beginnt. Diese Differenz im Eintritt der beiden Veränderungen darf so besonders hervorgehoben werden, weil die Schreibspitzen der registrirenden Instrumente bei horizontaler Lage der Schreibhebel, d. h. zu Beginn der Reaction, genau senkrecht über einander eingestellt waren. Man gewinnt aus diesen Verhältnissen den sehr bestimmten Eindruck, dass die nach Vagusdurchschneidung auftretende Expansion des Gehirnes eine selbstständige, vom allgemeinen Blutdruck zunächst ganz unabhängige ist. Dieser Eindruck wird bestätigt, wenn man an dem gleichen Versuchsthier bei vollständig gleicher Stellung der Instrumente eine sicher passive Expansion des Gehirnes hervorruft und deren zeitweiliges Verhältnis zum allgemeinen Blutdruck feststellt. Eine solche passive Dehnung der Hirngefässe kann man leicht durch intravenöse Injection von 1—2 Tropfen Adrenalinlösung hervorrufen. Wie die Curve No. 3 zeigt, hat eine solche Injection eine enorme Blutdrucksteigerung im Gefolge, welche die nach Vagusdurchschneidung auftretende um mehr als das Doppelte übertrifft. Das Gehirnvolumen wird durch diese starke Drucksteigerung aber erst nach Ablauf von 8 Pulsschlägen gesteigert. Dazu kommt, dass die Expansion des Gehirnes trotz der so beträchtlich stärkeren Blutdrucksteigerung in diesem Falle weder so rapid eintritt, noch auch so hohe Grade erreicht, wie nach doppelseitiger Durchschneidung des Vagosympathicus.

Die beiden Curven, die den typischen Ausdruck sehr zahlreich

Digitized by Google

wiederholter Versuche darstellen, berechtigen mithin zu dem Schluss, dass die nach doppelseitiger Durchschneidung des Vagosympathicus auftretende Expansion des Gehirnes zunächst ein rein activer, vom arteriellen Blutdruck durchaus unabhängiger Vorgang ist. Dass sie auch zunächst nicht durch Veränderungen des venösen Druckes veranlasst wird, ergiebt sich damit von selbst, denn man darf wohl nicht annehmen, dass solche noch vor den Veränderungen des Arteriendruckes in Erscheinung treten. Besonders muss hervorgehoben werden, dass eine starke Expansion des Gehirnes erst nach doppelseitiger Nervendurchschneidung auftritt. Durchschneidung nur eines Nerven hat nur einen geringfügigen Effect.

Die gleiche Annahme, wie für die nach Vagusdurchschneidung auftretende Expansion, gilt auch für die unter dem Einfluss einer Reizung des centralen Vagusstumpfes eintretende rapide Contraction des Gehirnes, da auch diese zeitlich vor der entsprechenden Veränderung des Blutdruckes beginnt. Aus den abgebildeten Curven geht das nicht mit genügender Deutlichkeit hervor, da die Schreibfedern der beiden Messapparate nur bei horizontaler Lage der Schreibhebel genau senkrecht über einander stehen und sich, wenn sie im Kreisbogen ungleich hoch ansteigen, entsprechend gegeneinander verschieben.

Dass die active Expansion resp. Contraction des Gehirnes im weiteren Verlauf durch die entsprechenden Veränderungen des arteriellen resp. venösen Druckes noch verstärkt wird, so dass für das Endresultat sowohl active, wie passive Vorgänge in Betracht zu ziehen sind, soll damit gewiss nicht geleugnet werden. Das ändert aber nichts an der Thatsache, dass nach doppelseitiger Durchschneidung des Vagosympathicus zunächst eine starke active Vasodilatation, nach Reizung des einen centralen Stumpfes eine ebenso beträchtliche Vasoconstriction im Gehirn auftritt. Und diese charakteristischen Gefässcaliberschwankungen können nur auf die Zerstörung resp. Reizung von Vasoconstrictoren bezogen werden, die im Vagosympathicus verlaufen und einen beträchtlichen Tonus besitzen.

Diese Resultate befinden sich in Widerspruch namentlich mit den eingehenden Untersuchungen von Leonhard Hill[1]). Auch dieser sah nach Durchschneidung und Reizung des Sympathicus resp. des Vagosympathicus Veränderungen der Hirncirculation auftreten, die unseren Curven entsprechen. Er glaubte aber, diese Veränderungen rein passiv als Folgen der gleichsinnigen Blutdruckschwankungen auffassen zu müssen. Dass die Caliberschwankungen an den Hirngefässen hierbei früher auftreten, als die Blutdruckschwankungen, musste ihm entgehen, da, wie oben bereits erwähnt, seine Registrirvorrichtungen zu träge und ungeeignet waren. Man kann nicht mittelst Messung des Druckes an der Hirnoberfläche präcisen Aufschluss über feine Schwankungen des Calibers der Hirngefässe erhalten.

Unsere Schlüsse finden sich auch in Widerspruch zu denjenigen, die Roy und Sherrington[2]) aus ihren theilweise ähnlichen mit ihrem

1) Leonhard Hill, l. c.
2) Roy und Sherrington, l. c.

Digitized by Google

Plethysmographen gewonnenen Versuchsergebnissen gezogen haben. Diese Forscher erklären die Beeinflussung der Hirncirculation bei Reizung des Vagosympathicus, die von ihnen, wie von vielen anderen Untersuchern gefunden wurde, durch die Annahme einer reflectorischen Beeinflussung der grossen aus dem Schädel abführenden Venen und leugnen ebenfalls das Vorhandensein von Vasomotoren innerhalb des Schädelrückenmarkraumes.

Wir sind uns des Gegensatzes, in den wir uns durch unsere Versuchsergebnisse zu so ausgezeichneten und sorgfältigen Beobachtern, wie Roy und Sherrington und Leonard Hill, setzten, wohl bewusst gewesen, und waren demgemäss bestrebt, unsere Auffassung auch noch durch andere Methoden zu sichern. Zu diesem Zwecke haben wir bei uneröffnetem Schädel die Veränderungen der aus einer Hirnvene abfliessenden Blutmenge bestimmt, die nach Vagusdurchschneidung und Reizung beim Hunde auftreten. Wir haben zu diesem Zweck den Hirnast der Vena jugularis externa nach Cramer[1]) präparirt und eine entsprechende Glascanüle in denselben eingebunden. Von dieser Canüle führte in der von Gottlieb und Magnus[2]) angegebenen Weise eine mit Magnesiumsulfatlösung gefüllte Schlauchleitung in eine mit derselben Flüssigkeit vollständig gefüllte Flasche. Diese Flasche war mit einem doppelt durchbohrten Kork verschlossen, durch den einerseits Blut einfliessen, andererseits Magnesiumsulfatlösung in einem spitz ausgezogenen Glasrohr tropfenweise abfliessen konnte.

Die Zahl der aus der Flasche abfliessenden Tropfen kann man durch Höher- oder Tieferstellen der Flasche so einstellen, dass eine bequeme Registrirung möglich ist. Entweder kann man nun mit einer arretirbaren Secundenuhr die Zahl der ausfliessenden Tropfen in der Minute vor und nach der Durchschneidung resp. Reizung des Vagosympathicus abzählen, oder man kann dieselben graphisch am Kymographion zusammen mit der Blutdruckkurve registriren. Bei einfacher Abzählung der ausfliessenden Tropfen mit der Secundenuhr erhielten wir unmittelbar vor der doppelseitigen Durchschneidung der Vagosympathici 36, unmittelbar nach derselben aber 58 Tropfen in der Minute. Wurde nun das centrale Ende des einen Nerven faradisch gereizt, so sank die Tropfenzahl sofort auf 33 pro Minute.

Wir haben dann in anderen Versuchen die Zahl der aus der Vorlage abfliessenden Tropfen mittelst der von Löwi[3]) und neuerdings von Schlayer[4]) zur Registrirung der Diurese verwendeten elektrischen Vorrichtungen aufgezeichnet. In Curve No. 4 bedeutet jeder senkrechte Strich auf der oberen Linie einen aus der Flasche abfliessenden Tropfen. Nach der aus der Veränderung der Blutdruckkurve und den unten stehenden Marken erkennbaren Durchschneidung beider Vagosympathici nimmt die verzeichnete Tropfenfolge deutlich sichtbar zu. Zählt man die Curve

1) Cramer, l. c.
2) Gottlieb u. Magnus, l. c.
3) Löwi, Arch. f. experim. Path. u. Therap. Bd. 53. 1905.
4) Schlayer u. Hedinger, l. c.

Digitized by Google

aus, so erhält man eine Steigerung der Tropfenfolge von 39 auf 54 in der Minute. Reizt man nunmehr den centralen Stumpf des einen der beiden durchschnittenen Nerven, so erhält man die aus Curve No. 5 ersichtliche starke Verlangsamung der Tropfenfolge von 56 auf 15. Ueberlässt man nun das Thier sich selbst, so steigt in ganz kurzer Zeit die Tropfenfolge so enorm an, dass an eine Registrirung nicht mehr zu denken ist. Das Blut fliesst in ununterbrochenem Strahl aus der Flasche ab. Erst später, wenn der Blutdruck zu sinken beginnt, wird die Tropfenfolge wieder langsamer, behält aber immer noch die aus der Curve No. 6 ersichtliche relativ grosse Geschwindigkeit von 195 Tropfen pro Minute (gegen 39 vor der Vagusdurchschneidung). Sinkt der Blutdruck dann weiter und geht es gegen das Ende des Thieres hin, so nimmt zuletzt natürlich die Tropfenzahl rapid ab.

Wir haben die Zunahme der aus dem Gehirn abfliessenden Blutmenge nach Vagusdurchschneidung dann noch auf andere Weise graphisch dargestellt. Wir liessen die aus der Flasche abtropfende Lösung von Magnesium sulfuricum in den einen Schenkel eines Uförmig gebogenen ebenfalls mit Magnesiumsulfatlösung gefüllten Rohres abtropfen, in dessen anderem Schenkel eine Müller'sche[1]) Schwimmervorrichtung angebracht war. Bei gleichmässigem Zufluss der Tropfen verzeichnete der Schwimmer am Kymographion eine unter bestimmtem Winkel ansteigende annähernd grade Linie. Sobald die Tropfenzahl sich änderte, nahm der Winkel, den diese Linie mit der Abscisse bildete, zu oder ab. Wie aus Curve No. 7 ersichtlich, stieg mit dem Moment der Durchschneidung des zweiten Vagosympathicus die vom Schwimmer verzeichnete Linie deutlich an, und wich von der darunter gezeichneten Graden nach oben hin ab. Die Tropfenfolge hatte wesentlich zugenommen.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich in Uebereinstimmung mit den Resultaten der Plethysmographie, dass nach Durchschneidung beider Vagosympathici die Durchblutung des Gehirnes eine wesentlich stärkere wird. Es dürfte schwer sein, diese Zunahme der Durchblutung lediglich auf die nach der Vagusdurchschneidung zunächst auftretende mässige Steigerung des Blutdruckes zu beziehen. Der Maximaldruck steigt in unserer Curve No. 4 nach der Vagusdurchschneidung zunächst um etwa 10 mm Hg. Die Tropfenfolge nimmt in dieser Zeit von 39 auf 54 pro Minute zu. Später sinkt der Maximaldruck um etwa 6 mm gegen den Anfangswerth, die Tropfenfolge beträgt zu dieser Zeit aber, wie aus Curve No. 6 hervorgeht, 195 pro Minute und war noch kurz vorher unmessbar, weil das Blut trotz der Blutdruckerniedrigung in continuirlichem Strahle abfloss. Es kann also jedenfalls nicht die Veränderung des arteriellen Druckes allein sein, die hier rein passiv eine Vermehrung der Hirndurchblutung bedingt.

Nun ist bei der Erklärung der in unseren Curven dargestellten Phänomene sicher an die Ausführungen Leonard Hill's zu denken, die daran erinnern, dass nach Reizung und Durchschneidung der Vagi nicht nur der arterielle, sondern natürlich auch der venöse Allgemeindruck

1) Otfried Müller, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1904. Physiol. Abth.

Digitized by Google

beeinflusst wird, und durch verminderten venösen Abfluss wohl eine Expansion des Gehirnes bedingt werden könne. Gewiss steigt nach der doppelseitigen Vagusdurchschneidung mit dem aus unseren Curven so deutlich ersichtlichen Sinken der Herzkraft und des arteriellen Druckes auch der Venendruck. Es fragt sich aber, ob dadurch allein die auffallende Expansion des Gehirnes erklärt werden kann. Man käme bei dieser rein passiven Auffassung unserer Curven zu der gezwungenen Annahme, dass die allmälig zunehmende Gehirnexpansion in der ersten Zeit durch Steigerung des arteriellen, später aber, wenn dieser absinkt, durch Steigerung des venösen Druckes bedingt werde.

Es sprechen aber noch viel greifbarere und gewichtigere Momente gegen die Annahme, dass die nach Vagusdurchschneidung auftretende Gehirnexpansion und die Vermehrung der aus dem Gehirn abfliessenden Blutmenge allein durch venöse Stauung bedingt sei. Eine so starke venöse Stauung müsste sich auch noch in anderen Gefässgebieten, die dem Herzen ebenso nahe oder näher liegen, als die Hirngefässe deutlich aussprechen. Plethysmographirt man nun[1]), um diesen Dingen nachzugehen, gleichzeitig mit dem Gehirn eine Pfote und ein Stück Darm des Hundes, so sieht man wie die Curven No. 8 und 9 zeigen, am Splanchnicus nach einer anfänglichen mässigen Contraction keine dauernden, an der Pfote nur ganz minimale Volumenzunahmen auftreten, während das Gehirn isolirt rapid zunimmt. Diese rapide Zunahme des Gehirnes im Vergleich mit den anderen Gefässgebieten würde noch sehr viel deutlicher hervortreten, wenn die drei Gefässgebiete mit gleich zu bemessenden Schreibvorrichtungen verzeichnet worden wären. Dann hätte man aber den Ausschlag der Hirnvolumencurve nicht in der Breite des zur Verfügung stehenden Papierstreifens unterbringen können. Das Gehirn musste daher mit einer Schreibvorrichtung registrirt werden, die etwa doppelt so viel fassen konnte, als die der übrigen Gefässgebiete und deren Ausschläge dementsprechend kleiner ausfielen. Zahlenmässig stellen sich die Caliberschwankungen an den drei registrirten Gefässgebieten zu der durch die Curve No. 9 veranschaulichten Zeit des sinkenden arteriellen Druckes folgendermaassen dar: Splanchnicusgebiet nicht messbar verändert, Pfote um 0,012 Volumenprocent, Gehirn um 0,5 Volumenprocent ausgedehnt. Das Gehirn würde also unter derselben Steigerung des venösen Allgemeindruckes eine über 40mal grössere Steigerung seines Volumens erfahren als die Pfote. Dazu kommt, dass in einigen unserer Versuche, die Pfote nach der Vagusdurchschneidung an Volumen sogar dauernd etwas abnahm. Gegen diese Beweisführung liesse sich einwenden, dass der Klappenapparat an den Venen der Peripherie und des Splanchnicusgebietes eine Anhäufung von venösem Blut dort selbst verhindere, und dass dieses Moment für das Gehirn nicht in Betracht komme.

1) Die Versuche, bei denen ausser dem Gehirn auch noch Pfote und Darm plethysmographirt wurden, sind in Gemeinschaft mit den Herren Schlayer und Hedinger, l. c., ausgeführt, denen wir hier besonders zu danken haben. Bei so zahlreichen Eingriffen, wie sie diese Versuche erfordern, ist nur von dem Zusammenarbeiten vieler geübter Untersucher Erfolg zu erwarten.

Digitized by Google

Es liesse sich weiter dagegen anführen, dass die Venen anderer Körperprovinzen vasomotorische Einrichtungen hätten, welche einer Anstauung des venösen Blutes dortselbst entgegenzuarbeiten vermöchten, und dass diese Einrichtungen im Gehirn fehlten. Im Splanchnicusgebiet kommen derartige Einflüsse vielleicht in Betracht; ob man sie für die peripheren Theile auch in Anspruch nehmen darf, ist mindestens fraglich.

Entscheidend sind hier die beiden Curven No. 2 und 5. Diese Curven zeigen, dass bei Reizung des centralen Endes des einen der beiden durchschnittenen Nerven, bei welcher sich der arterielle Druck in der einen Curve nicht deutlich verändert, in der anderen deutlich vermindert, das Volumen des Gehirnes stark abnimmt, resp. die abfliessende Blutmenge bedeutend geringer wird. Wäre hier die vorangehende Expansion des Gehirnes, resp. die Vergrösserung der abfliessenden Blutmenge nach der Vagusdurchschneidung durch eine venöse Stauung bedingt gewesen, so hätte diese in dem einen Fall bei dem Sinken des arteriellen Druckes stärker werden müssen und der Effect der Reizung wäre ein genau umgekehrter gewesen. In dem anderen Falle, bei dem der arterielle Druck annähernd gleich bleibt, wäre eine nennenswerthe Aenderung der Abflussmenge überhaupt nicht erfolgt. Hier wird das Vorhandensein nervöser Einflüsse, die unabhängig von den Schwankungen des arteriellen und venösen Allgemeindruckes ihre Wirkung an den Hirngefässen entfalten, zur Evidenz deutlich. Das Sinken der Volumencurve, resp. die Verminderung der abfliessenden Blutmenge kann auch nicht auf vasomotorische Einflüsse auf die grossen Halsvenen bezogen werden, da die abfliessende Blutmenge an dem unmittelbar aus dem Schädel austretenden Hirnast der Vena jugularis externa gemessen ist, die peripher gelegenen Venen somit ausgeschaltet waren.

Es ergiebt sich mithin auch aus unseren Bestimmungen der venösen Abflussmenge, dass nach doppelseitiger Durchschneidung des Vagosympathicus eine active Erweiterung, nach Reizung des centralen Endes des einen Nerven eine eben solche Verengerung der Strombahn im Gehirn auftritt. Dass dabei auch passive Einflüsse von Seiten des schwankenden Druckes im arteriellen und venösen Gebiet mitsprechen, soll durchaus nicht geleugnet werden.

Der mit der Plethysmographie zu erbringende Nachweis, dass die Gefässkaliberschwankungen im Gehirn bei der Durchschneidung und Reizung beider Vagosympathici früher auftreten als eventuelle gleichsinnige Blutdruckschwankungen ist von der zuletzt besprochenen Methode nicht zu erwarten. Ehe eine Vermehrung der aus der Vorlageflasche abtropfenden Flüssigkeit in Erscheinung tritt, muss die Trägheit einer beträchtlichen Flüssigkeitsmasse überwunden werden. Es werden also die allerersten Anfänge des zu beobachtenden Vorganges zur Ueberwindung der Trägheit verbraucht werden, so dass erst die späteren gröberen Veränderungen in Erscheinung treten können.

Wir haben dann, wie bereits erwähnt, die Folgen der isolirten Durchschneidung beider Sympathici ohne Verletzung des Vagus auch in drei Versuchen am Kaninchen studirt. Die Resultate waren die gleichen

Digitized by Google

wie beim Hunde; nur fielen sie quantitativ natürlich entsprechend geringer aus. Curve No. 10 zeigt das Resultat rasch nacheinander erfolgter Durchschneidung beider Sympathici bei einem mittelgrossen Kaninchen. Die Volumencurve steigt deutlich an. Dieses Ansteigen dauert dann lange an, so dass die Curve $^1/_2$ Stunde nach der Durchschneidung der Nerven, wie Curvenbild No. 11 zeigt, um etwa 0,35 ccm gestiegen ist. Sie ist aber nicht nur gestiegen, sondern vor allem in ihren Puls- und Athemschwankungen auch sehr viel deutlicher und ausgiebiger geworden, und es liegt nahe, diese Veränderungen auf den eingetretenen Tonusverlust zu beziehen.

Reizt man den centralen Stumpf des durchschnittenen Nerven oder auch den unverletzten Nervenstamm, so erhält man, wie Curve No. 12 zeigt, eine Senkung der Gehirnvolumencurve mit deutlichem Kleinerwerden der Puls- und Athemschwankungen, das man wiederum auf die Zunahme des Tonus beziehen kann.

Durch reflectorische Einflüsse bedingte Veränderungen der Hirncirculation.

Entsprechend den Angaben von Roy und Sherrington[1]) und entgegen den Befunden Nothnagel's[2]) und theilweis auch Krauspe's[3]) fanden wir bei faradischer Reizung des freigelegten Cruralis, sowie auch bei Faradisation des Naseneinganges eine Volumenzunahme des Gehirns. Wir können dieselbe aber nicht, wie Roy und Sherrington, rein passiv als die Folge des gesteigerten Blutdruckes auffassen, sondern müssen hier ebenfalls einen activen, reflectorisch bedingten Vorgang annehmen. Wie Curve No. 13 und 14 zeigt, beginnt die erste messbare Steigerung des arteriellen Druckes erst etwa 8 Pulsschläge nach der ersten deutlichen Veränderung der Hirnvolumencurve. Bei der ersten Curve handelt es sich um eine milde, bei der zweiten um eine starke Reizung des Cruralis. In beiden Fällen standen die Zeiger der Messinstrumente bei horizontaler Lage, d. h. also zu Beginn der Reactionen, genau senkrecht über einander. Wir haben diese sensiblen Reizungen auch in der von Nothnagel angegebenen Weise von der Schenkelhaut über dem nicht freigelegten Cruralis aus vorgenommen und haben immer wieder Expansion des Gehirns gesehen. Nur bei leichtem Streichen der Schenkelhaut mit dem Finger schien es hin und wieder, als ob eine leichte Contraction einträte, doch war dieses Phänomen durchaus inconstant und unzuverlässig.

Wir sind dann weiter gegangen zur Prüfung der Einwirkung kalter und warmer Bäder auf die Hirncirculation. Zu diesem Zweck waren die Hunde in eine kleine Badewanne gelagert und mit Bleiplatten so weit beschwert, dass sie beim Einfliessen des Wassers durch den Auftrieb nicht aus ihrer Stellung gebracht werden konnten. In allen Fällen

1) Roy und Sherrington, l. c.
2) Nothnagel, l. c.
3) Krauspe, l. c.

Digitized by Google

tritt unter dem Einfluss kalter Vollbäder, oder nach Begiessen des Körpers mit Aether eine starke Expansion des Gehirns ein, wie das nach den Untersuchungen Otfried Müller's[1]) am Menschen zu erwarten war. Wie Curve No. 15 zeigt, beginnt diese Gehirnexpansion gerade wie bei der sensiblen Reizung vor der Steigerung des arteriellen Druckes. Lässt man nunmehr durch eine Hebervorrichtung das kalte Bad rasch abfliessen, so dass der Hund relativ erwärmt wird, so sinkt das Gehirnvolumen sofort wieder rasch ab, um bald die ursprüngliche Grösse wieder zu erreichen.

Untersucht man die Einwirkung kalter Bäder durch Messung der aus einer Schädelvene abfliessenden Blutmenge, so kann man eine wesentliche Beschleunigung der Hirncirculation feststellen. Wie Curve No. 16 zeigt, steigt die venöse Abflussmenge unter dem Einfluss eines Bades von 10° von 52 auf 80 Tropfen in der Minute, um nach dem Ablassen des Bades wieder entsprechend abzufallen. Es muss also angenommen werden, dass unter dem Einfluss kalter Bäder eine starke Erweiterung der Hirnarterien stattfindet, und dass diese Erweiterung wenigstens zu Beginn activer Natur ist. Weiterhin mögen dann auch hier die passiven Einflüsse des gesteigerten arteriellen Druckes eine Rolle spielen. Die geschilderten Resultate traten prompt und regelmässig bei allen 25 Versuchen ein, die wir an Hunden vorgenommen haben.

Untersucht man diese selben Verhältnisse nach Durchschneidung beider Vagosympathici, so erhält man abweichende Resultate. Zunächst ist die unter dem Einfluss des kalten Bades eintretende Expansion der Hirngefässe keine so hochgradige, wie vor der Vagusdurchschneidung. Das erscheint durchaus erklärlich, da die durch die Vagusdurchschneidung stark erweiterten Strombahnen weder durch active, noch durch passive Einflüsse mehr so stark dilatirt werden können, wie vor der Operation bei vollständig erhaltenem Tonus. Viel bemerkenswerther erscheint aber die Thatsache, dass in diesen Fällen beim Ablassen des kalten Bades nicht die bei erhaltenem Vagus stets zu beobachtende Vasoconstriction auftritt, sondern dass die Hirnvolumencurve zunächst, wie Curvenbild No. 17 zeigt, durch die relative Erwärmung völlig unbeeinflusst bleibt. Da bei der Durchschneidung des Vagosympathicus, wie oben angeführt, offenbar constrictorische Fasern für die Hirngefässe vernichtet werden, so liegt es nahe, den hier hervortretenden Ausfall einer sonst typisch auftretenden Constriction der Hirngefässe mit diesem Verlust in Beziehung zu bringen.

Untersucht man nunmehr die Einwirkung warmer Bäder, so stösst man damit bei curarisirten Hunden auf gewisse Schwierigkeiten. Zunächst überwiegt die mechanische Einwirkung des in die Wanne gegossenen Wassers und statt einer Herabsetzung des Blutdruckes und Contraction der Hirngefässe, wie man sie beim Menschen nachweisen kann, findet sich durch das starke Vorwiegen der sensiblen Reizung eine langdauernde Steigerung des Druckes und Dilatation der Hirngefässe,

1) O. Müller, l. c.

Digitized by Google

gerade wie im kalten Bad. Um diese Schwierigkeiten zu vermeiden, haben wir den Körper des Thieres erwärmt, ohne gleichzeitig eine sensible Reizung auszuüben. Wir haben zu diesem Zweck eine Reifenbahre über das Thier gestellt und mit einem dicken Wolltuch bedeckt: unter dieses Schirmdach wurde dann durch einen Blechschornstein die warme Luft einer Gasflamme geleitet. Der Kopf des Thieres blieb dabei ausserhalb der Wärmvorrichtung in freier Luft. Die Temperatur des Luftbades wurde über 45° C. nicht gesteigert. Wie Curve No. 17a zeigt, fand bei dieser Versuchsanordnung eine mässige Contraction des Hirnvolumens statt, ohne dass der Blutdruck in erkennbarer Weise beeinflusst wäre. Wie bei allen mit Wärmeeinwirkung zu erzielenden Gefässreactionen, handelt es sich um sehr geringe Ausschläge, die langsam eintreten und ebenso langsam wieder vergehen. In unserem Falle betrug die Contraction nur 0,1 ccm = 0,015 Volumenprocent des Gehirns. Auch dieser Befund stellt eine exacte Bestätigung der Untersuchungen O. Müller's über die Blutverteilung dar.

Durch Arzneimittel bedingte Veränderungen der Hirncirculation.

Ausser den mechanischen und thermischen Reizen haben wir dann auch chemische Agentien angewandt, von denen man eine im Wesentlichen central bedingte Beeinflussung der Hirngefässe annimmt. Das bekannteste und wirksamste unter ihnen ist das Chloroform. Seit Scheinesson[1]) und Knoll[2]) hat man die durch Chloroforminhalation bedingte starke Blutdrucksenkung, soweit keine Schädigung des Herzens stattfindet, auf eine Lähmung des vasomotorischen Centrums bezogen, und ist geneigt gewesen, ein peripheres Angreifen des Mittels an der Gefässwand in Abrede zu stellen. In neuester Zeit ist freilich diese Auffassung wieder angezweifelt worden. Die ausgedehnte Literatur darüber findet sich eingehend in der Arbeit von F. Pick[3]) und im Heinz'schen Handbuch[4]) besprochen. Was nun im Einzelnen die Einwirkung des Chloroforms auf die Hirngefässe betrifft, so stimmen die weitaus meisten Untersucher in der Constatirung einer starken Erweiterung derselben unter dem Einfluss des Mittels überein. Ich nenne hier nur Binz[5]), Gärtner und Wagner[6]), Hürthle[7]), Mosso[8]) und F. Pick. Wie Curve No. 18 zeigt, fielen unsere Versuche in gleichem Sinne aus. Wir haben in 25 Versuchen beim Hunde Chloroform inhaliren lassen und ausnahmslos eine deutliche Expansion des Gehirnes bekommen. In einzelnen Fällen sahen wir derselben eine kurz dauernde und leichte Con-

1) Scheinesson, Archiv der Heilkunde. 1869. S. 182.
2) Knoll, Berichte der Wiener Academie. Bd. 78.
3) F. Pick, Archiv für experiment. Path. und Therap. Bd. 42.
4) Heinz, Handbuch der experiment. Path. und Pharm. Jena 1906.
5) Binz, Archiv für experiment. Path. und Pharm. Bd. 6. 1876.
6) Gärtner und Wagner, Wiener med. Wochenschr. 1887.
7) Hürthle, Pflüger's Archiv. Bd. XLIV.
8) Mosso, Ueber den Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn. Leipzig 1881.

Digitized by Google

traction der Hirngefässe voraufgehen, wie sie auch Schüller[1]) durch Inspection der Piagefässe vor der endgiltigen Erweiterung constatiren konnte. Bayliss und Hill[2]) gingen in ihrer mechanistischen Anschauung so weit, dass sie auch die unter dem Einfluss von Chloroforminhalation auftretende Expansion des Gehirnes, resp. die Vermehrung der aus demselben abströmenden Blutmenge als passiv bedingt auffassten. Durch Steigerung des arteriellen Druckes konnten die Phänomene hier nicht veranlasst sein, also wurde eine Steigerung des venösen Allgemeindruckes beschuldigt. Mit Recht ist schon F. Pick dieser Ansicht entgegengetreten, indem er, ebenso wie wir weiter oben, darauf hinweist, dass eine Steigerung des allgemeinen venösen Druckes sich nicht nur an den Hirngefässen, sondern auch in der Peripherie im Sinne einer Vermehrung des venösen Abflusses bemerkbar machen müsste, was nach seinen Versuchen nicht der Fall ist, und indem er weiter aufzeigt, dass nach der durch Reizung des peripheren Vagusstumpfes bedingten starken Herzschwäche (Senkung des arteriellen, Steigerung des venösen Druckes) die Abflussmenge aus dem Gehirn nicht vermehrt, sondern vermindert ist. Wir können diesen Ausführungen F. Pick's nur beipflichten und seine Versuchsergebnisse bestätigen. Reizung des peripheren Vagusstumpfes macht durch die plötzliche Absperrung der arteriellen Zufuhr zum Gehirn Sinken der Volumencurve, von einem Ansteigen derselben durch Steigen des allgemeinen Venendruckes ist nichts zu bemerken. Davon konnten wir uns bei unseren Versuchen wiederholt überzeugen. Man sollte eben nicht vergessen, dass im Plethysmogramm namentlich bei rasch eintretenden Veränderungen der Curve die Schwankungen der arteriellen Zufuhr die Hauptrolle spielen, und dass die Veränderungen des venösen Ausflusses erst an zweiter Stelle und bei längerer Dauer der Reactionen in Betracht kommen. F. Pick hat durchaus Recht, wenn er darauf hinweist, dass eine starke Vermehrung der venösen Abflussmenge noch dazu bei sinkendem arteriellen Druck nur durch eine starke Erweiterung der arteriellen Zuflussmenge erklärt werden kann.

Solange man bei dieser Lage der Dinge annimmt, dass das Chloroform im Wesentlichen central angreift, dass seine Einwirkung auf die Gefässe keine directe, sondern eine reflectorische ist, wird man in seiner Beeinflussung der Hirncirculation ebenfalls einen, wenn auch indirecten Beweis für das Vorhandensein vasomotorischer Nerven im Gehirn erblicken müssen, wie das denn von F. Pick und anderen in der That auch geschehen ist.

In gleicher Weise liegen die Dinge bei der Einwirkung des Strychnins. Das Strychnin wirkt, wie namentlich Goltz und Schlesinger nachgewiesen haben, direct erregend auf das vasomotorische Centrum. Ein peripheres Angreifen an der Gefässwand kommt ihm offenbar nicht zu. Injicirt man nun einem mittelgrossen Hunde kleine Dosen von Strychnin (etwa 0,5 Milligramm), so sieht man, wie Curve No. 19 zeigt, eine starke

1) Schüller, Berliner klinische Wochenschrift. 1894. No. 25 u. 26.
2) Bayliss und Hill, Journal of Physiology. 1895. Bd. 18.

Digitized by Google

Contraction der peripheren Gefässe und gleichzeitig eine geringfügige Contraction der Gefässgebiete des Splanchnicus und des Gehirnes. Dabei fällt, wie die Curve durch den senkrechten Strich zeigt, das leichte Ansteigen des Blutdruckes mit der Gefässcontraction im Gehirn zeitlich zusammen, denn die Zeiger der Schreibvorrichtungen standen auch bei diesem Versuch in horizontaler Lage wieder senkrecht über einander. Man sieht hier ein directes Spiegelbild dessen, was sich bei der Chloroformeinwirkung ergab. Hier Steigerung des Blutdruckes gleichzeitig mit Contraction der Hirngefässe, dort Senkung des Blutdruckes mit Dilatation derselben.

Bemerkenswerth ist nun, dass, wenn man höhere Strychnindosen injicirt und dementsprechend viel stärkere Blutdrucksteigerungen erhält (Werthe bis zur doppelten und dreifachen Höhe des Normalwerthes, in einem unserer Fälle explodirte das Federmanometer), dass dann die Hirngefässe dem contrahirenden Impuls nicht Folge zu leisten vermögen, sondern passiv gedehnt werden. Man bekommt dann Steigerungen der Volumencurven, wie bei der intensiven Adrenalinwirkung.

Wir haben dann noch die Einwirkung einiger Agentien auf die Hirncirculation untersucht, die nicht central, sondern peripher an der Gefässwand selbst angreifen, und deshalb für die Frage der Hirnvasomotoren nur secundäres Interesse haben. So haben wir in 20 Fällen bei unseren Versuchen mittelgrossen Hunden zwei Tropfen einer 1 prom. Adrenalinlösung in die Vena femoralis injicirt. Der Erfolg war in der Regel der aus unserer Curve No. 3 ersichtliche. Der Blutdruck stieg enorm an, vermuthlich zum Theil durch die in Curve No. 20 verzeichnete starke Contraction der Splanchnicusgefässe und der Peripherie und dehnte nun offensichtlich passiv die Hirngefässe aus. Das Ansteigen der Hirnvolumencurve erfolgte in Curve No. 3 erst 8 Pulsschläge nach dem Ansteigen des Blutdruckes. Später, wenn der Blutdruck wieder im Absinken begriffen war, fand gewöhnlich auch noch eine Contraction der Hirngefässe statt, die sich im weiteren Verlauf der Curve dann wieder ausglich. Diese Contraction trat um so früher auf, je geringer die durch das Adrenalin bedingte Blutdrucksteigerung war. In den Versuchen Biedel und Reiner's[1]) mit hirnwärts gerichteter Injection von Adrenalin in die Carotis war ja bekanntlich allein eine Contraction der Hirngefässe beobachtet worden. Es bestätigt das die schon oft ausgesprochene Anschauung, dass die Musculatur der Hirngefässe weniger kräftig ist, als die anderer Gefässgebiete, und dass extreme Blutdrucksteigerungen daher eine passive Dehnung derselben bewirken können. Fällt die Blutdrucksteigerung geringer aus, oder kommt sie garnicht zu Stande, so tritt die gefässcontrahirende Eigenschaft des Adrenalins auch an den Hirngefässen hervor. Diese unsere Resultate finden sich in Uebereinstimmung mit den Befunden von Oliver und Schäfer[2]) und Velich[3]) bezüglich des Splanchnicus-

1) Biedel und Reiner, l. c.
2) Oliver und Schäfer, Journal of Physiology. Vol. 18.
3) Velich, Wiener medicin. Blätter. 1896. No. 15 bis 21.

Digitized by Google

gebietes, und von Bayliss und Hill[1]), F. Pick[2]), Spina[3]) und D. Gerhardt[4]) bezüglich der Hirncirculation.

Zuletzt haben wir regelmässig noch die Einwirkung von Amylnitrit auf die Hirncirculation geprüft. Nach den neueren Anschauungen nimmt dieses Mittel eine Zwischenstufe zwischen den vorwiegend central und den vorwiegend peripher angreifenden Agentien ein. Die Auffassung eines peripheren Angriffspunktes des Mittels wurde namentlich von Lauder-Brunton[5]), R. Pick[6]), Schüller[7]), Mayer und Friedrich[8]) und Cash und Dunstan[9]) vertreten, während Bernheim[10]) und Filehne[11]) der Annahme einer im Wesentlichen centralen Einwirkung zuneigten. Bezüglich der Einwirkung des, wie gesagt, sowohl central als auch peripher angreifenden Mittels auf die Hirncirculation stimmten die von uns ausgeführten 19 Versuche mit den Angaben von Schüller, Mosso[12]), Roy und Sherrington[13]), Gärtner und Wagner[14]) und Hürthle[15]) überein. Wir sahen, wie Curve No. 21 zeigt, stets eine sehr beträchtliche Gefässerweiterung im Gehirn unter dem Einfluss des Amylnitrits auftreten. Nur hin und wieder ging dieser Erweiterung, gerade wie bei der Chloroformwirkung, eine leichte und kurz andauernde Contraction der Hirngefässe vorauf. Das geschah, trotzdem das Mittel durch die Trachealcanüle inhalirt wurde, der Holmgren-Kratschmer'sche Reflex durch Reizung der Trigeminusfasern in der Nase also ausgeschaltet war. Für die Frage nach dem Vorhandensein von Gehirnvasomotoren kommt das Mittel wegen seines ausgesprochen doppelten Angriffspunktes nicht in Betracht. Wir haben es im Wesentlichen zur Prüfung der Zuverlässigkeit unserer Methodik verwendet und führen die dabei erhaltenen Resultate hier nur nebenbei an.

Versuchsanordnungen zur Beurtheilung der Hirncirculation beim Menschen.

Veränderungen der Hirncirculation unter dem Einfluss der verschiedensten Reize sind bei Menschen mit Schädeldefecten und bei

1) Bayliss und Hill, l. c.
2) F. Pick, l. c.
3) Spina, Wiener medicin. Blätter, 1898 und Wiener klin. Wochenschr. 1897.
4) D. Gerhardt, Congress für innere Medicin. Wiesbaden 1902.
5) Lauder-Brunton, Berichte der Verhandlungen der sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig. 1869.
6) R. Pick, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1875. Bd. 17.
7) Schüller, Berliner klin. Wochenschrift. 1874. No. 25 u. 26.
8) Mayer und Friedrich, Archiv für experiment. Path. und Pharm. Bd. 5.
9) Cash und Dunstan, Proc. of the Royal Soc. Vol. 49.
10) Bernheim, Pflüger's Archiv. Bd. 8.
11) Filehne, Pflüger's Archiv. Bd. 9.
12) Mosso, l. c.
13) Roy und Sherrington, l. c.
14) Gärtner und Wagner, l. c.
15) Hürthle, l. c.

Digitized by Google

Kindern mit offnen Fontanellen von den verschiedensten Autoren beschrieben worden. Wir erinnern an die Arbeiten von Salathé[1]), Mosso[2]), François Frank[3]), Ragosin und Mendelsohn[4]), Burckhardt[5]), Mays[6]), Binet und Sollier[7]), Sciamana[8]) und Berger[9]). Diese Untersucher haben theilweis mittelst der plethysmographischen Methode die Wirkungsweise pharmakologischer Agentien, die aus Thierversuchen bekannt war, am Menschen geprüft und im Wesentlichen gleiche Resultate bekommen, wie beim Thier. So sah man das Gehirnvolumen unter dem Einfluss des Chloroforms und Amylnitrits in gleicher Weise zunehmen, wie das weiter oben für den Thierversuch beschrieben ist; und man benutzte dann diese Methodik auch zum Studium der unter dem Einfluss psychischer Alterationen auftretenden Veränderungen der Hirncirculation. Diese Bestrebungen finden am eingehendsten in den schönen Arbeiten Berger's[10]) Berücksichtigung.

Nun sind aber einerseits Menschen mit günstig gelegenen Schädeldefecten selten zu bekommen, so dass die Methode zum Studium der Circulationsveränderungen unter dem Einfluss der verschiedensten krankhaften Processe nicht verwendbar ist. Andererseits unterliegt sie auch der Kritik derjenigen Forscher, die annehmen, dass die Hirncirculation durch Eröffnung der Schädelhöhle wesentlich alterirt wird. Es lag daher nahe, nach Methoden zu suchen, die am uneröffneten Schädel auch beim Menschen eine annähernde Beurtheilung etwaiger Veränderungen der Hirncirculation gestatten.

Eine Methode, die hier manches zu leisten vermag, ist in der Lumbalpunction nach Quincke gegeben. Wir haben im Verein mit Dr. Bingel das Wassermanometer, das man an die Lumbalpunctionsnadel anzuschliessen pflegt, mit einem Schlayer'schen Petroleumschwimmer in Verbindung gebracht, und diesen Letzteren am Kymographion eine Curve aufschreiben lassen. Wie Curvenbild No. 22 zeigt, kann man auf diese Weise deutliche Puls- und theilweis auch Athemschwankungen des Liquor verzeichnen. Uebt man nun während des Ablaufes einer solchen Curve einen Reiz auf die Versuchsperson aus, dessen Einwirkung auf die Hirngefässe aus dem Thierversuche bekannt ist, und der auch beim Menschen ohne Schaden angewandt werden darf, so bekommt man deutliche Ausschläge an dieser Curve. Wir haben uns bei diesen vergleichenden Untersuchungen an Thier und Mensch des Kältereizes bedient. Wie oben ausgeführt ist, bedingt ein kaltes Bad,

1) Salathé, Travaux du laborat. de Marey. 1876.
2) Mosso, Ueber den Kreislauf im Gehirn. Leipzig. 1881.
3) François Frank, Journal de l'anatomie. 1877. Bd. 13.
4) Ragosin und Mendelsohn, Peterb. med. Wochenschr. 1880.
5) Burckhardt, Ueber Gehirnbewegungen, eine Experimentalstudie. Bern 1881.
6) Mays, Virchow's Archiv. Bd. 88.
7) Binet und Sollier, Archives de Physiologie. 1895.
8) Sciamana, Riv. sper. freniat. Vol. 25. (Citirt nach Berger.)
9) Berger, Zur Lehre von der Blutcirculation des Menschen. Jena. 1901.
10) Berger, Ueber die körperlichen Aeusserungen psychischer Zustände. Jena. 1904.

Digitized by Google

oder die durch Begiessen mit Aether hervorgebrachte Abkühlung beim Hunde eine beträchtliche Volumenzunahme des Gehirnes, resp. eine Vermehrung der aus einer Hirnvene abströmenden Blutmenge. Da die Veränderungen im Plethysmogramm vor den entsprechenden Veränderungen des Blutdruckes eintraten, so hatten wir angenommen, dass es sich bei dieser Expansion des Gehirnes wenigstens zuerst um active, reflectorisch bedingte Vorgänge an den Arterien handele. Begiesst man die Beine der Versuchsperson während des Verlaufes der vom Liquor verzeichneten Curve mit kaltem Wasser oder mit Aether, so zeigt sich, wie Curve No. 22 veranschaulicht, eine rapide Volumenzunahme. Auch beim Menschen tritt also unter dem Einfluss eines Kaltreizes eine Expansion der Gefässe im Schädelrückenmarkraum ein. Dass diese ebenso wie im Thierversuch nicht allein passiv durch die Steigerung des Blutdruckes bedingt ist, ergiebt sich aus der Thatsache, dass sie sich schon bei äusserst geringfügigen Reizwerthen nachweisen lässt, die noch gar keine mit dem Riva-Rocci'schen Apparat aufzuzeigenden Blutdrucksteigerungen hervorrufen.

Es ist dann in der Tübinger Klinik bei den Lumbalpunctionen wiederholt auf diese Dinge geachtet, und namentlich von Curschmann[1]) bestätigt worden, dass die an die Punctionskanüle angeschlossenen Wassermanometer stets anstiegen, wenn man auf die Haut der Kranken einen Kaltreiz einwirken liess. Nur in einzelnen Fällen bei starkem Ueberdruck im Liquor, verbunden mit den klinischen Erscheinungen des Hirndrucks, wurde der genannte Reflex vermisst. Besonders hervorzuheben ist, dass die geschilderten Untersuchungen im Anschluss an die Lumbalpunction ausschliesslich bei Kranken vorgenommen wurden, bei denen dieser Eingriff aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen indicirt war, und dass für die Kranken keine grössere Belästigung daraus erwuchs, als sie ein kühles Bad der Beine bedingt.

Eine weitere Methode zum Nachweis gröberer Veränderungen der Hirncirculation am Menschen, die einer Eröffnung der Schädelhöhle nicht benöthigt, ist die von Otfried Müller[2]) angegebene Partialwägung des Kopfes. Stützt man den Kopf einer horizontal gelagerten Versuchsperson auf eine Waage, so kann man aus den unter dem Einfluss bestimmter Reize auftretenden Gewichtsveränderungen unter Umständen Schlüsse auf entsprechende Caliberschwankungen der Hirngefässe machen. Eine ähnliche, aber nicht so detaillirt arbeitende Versuchsanordnung hat schon Mosso[3]) benützt, um den Einfluss psychischer Alterationen auf die Blutzufuhr zum Gehirn zu studiren. Er lagerte seine Versuchspersonen auf ein langes Brett, das im Schwerpunkt unterstützt war, und somit seine beiden Enden im Gleichgewicht frei schwebend erhielt. Wurden nun durch Ansprechen der Versuchsperson psychische Alterationen irgend welcher Art hervorgerufen, oder verfiel diese in Schlaf,

1) Curschmann, Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 29. Discussionsbemerkung.

2) Otfried Müller, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1905.

3) Mosso, Archives Italiennes de Biologie. Vol. 5. 1884.

Digitized by Google

so senkte sich das Kopfende des Brettes oder es stieg an, und Mosso schloss daraus auf eine Vermehrung oder Verminderung der Blutzufuhr zum Gehirn.

Um diese Schlüsse, die man aus Gewichtsveränderungen des Kopfes auf Caliberschwankungen der Hirngefässe gemacht hat, einer exacten Nachprüfung zu unterziehen, haben wir in 10 Versuchen Wägungen des Kopfes curarisirter Hunde ausgeführt und deren Verlauf graphisch verzeichnet. Der Haupteinwand, den man gegen die aus Partialwägungen des Körpers hergeleiteten Schlüsse bezüglich der Blutvertheilung erheben kann, knüpft an die Schwierigkeit an, Menschen oder Thiere für einige Zeit so bewegungslos zu lagern, dass Gewichtsunterschiede durch unwillkürliche kleine Verschiebungen ausgeschlossen sind. Diese Schwierigkeit ist in der That sehr gross, und man kann deshalb nur besonders eingeübte Versuchspersonen verwenden und aus einer sehr grossen Zahl, stets gleichmässig ausfallender Versuche Schlüsse ziehen. Diese Schwierigkeit fällt bei curarisirten Thieren fort, und man darf die bei ihnen auftretenden Gewichtsveränderungen mit demselben Recht auf Schwankungen des Blutgehaltes in den gewogenen Theilen beziehen, wie man das bei Registrirung der Volumenveränderungen durch die Plethysmographie und Oncometrie zu thun gewöhnt ist. Statt des Volumens des zu und abströmenden Blutes wird hier die Masse bestimmt. Die Berechtigung dieser Anschauung ergiebt sich ohne weiteres aus dem Curvenbild No. 23. Es ist die Wiedergabe der Gewichtscurve des Kopfes eines curarisirten Hundes mittlerer Grösse. Der Kopf des Hundes stützte sich dabei auf das Waagebrett einer kleinen für Gewichte bis zu 10 kg berechneten Haushaltungswaage, das in gleicher Höhe aufgestellt war, wie das Brett, auf dem der Körper des Thieres lagerte. Der Hals bildete somit eine Brücke, die von dem Brett zur Waage führte. Auf die Waageschale waren Gewichte aufgelegt, bis das Zünglein der Waage auf seinen Nullpunkt eingestellt war. Dabei zeigte sich schon, dass ein vollkommener Stillstand des Züngleins nicht zu erreichen war, sondern, dass dieses mit der Athmung und den Pulsschlägen synchrone kleine Ausschläge nach beiden Seiten des Nullpunktes ausführte. Das Zünglein war nun durch ein leichtes Hebelwerk mit einer Schreibfeder in Verbindung gebracht, welche seine Bewegungen an der berussten Trommel verzeichnete. Die dabei erhaltene Gewichtscurve unterscheidet sich, wie das Bild zeigt, in nichts von einer Volumencurve. Auch sie weist deutliche pulsatorische und respiratorische Schwankungen, und in ihrem weiteren Verlauf auch die zuerst von Mosso beschriebenen Undulationen auf.

Lässt man nun während des Ablaufes einer solchen Gewichtscurve einen bei Mensch wie Thier in gleicher Weise verwendbaren, rasch ansprechenden Reiz auf den Hund einwirken, so bekommt man ebenso typische Veränderungen des Curvenstandes, wie bei einem Plethysmogramm. Bei Curve No. 23 ist zu der durch den Pfeil markirten Zeit der Unterkörper des Hundes mit Aether begossen worden, um eine intensive Abkühlung zu erzielen. Die Waage selbst wird durch diese Manipulation in keiner Weise mechanisch beeinflusst. Man kann den auf einem besonderen Brett gelagerten Körper des Hundes berühren,

Digitized by Google

oder sogar einen sanften Druck auf ihn ausüben; wenn man ihn nicht gerade verschiebt, giebt die Waage dabei keinen Ausschlag. Bei der Abkühlung giebt sie aber jedesmal sofort einen Ausschlag, und zwar im Sinne einer Gewichtszunahme des Kopfes. Das Hebelwerk, das die Schwankungen der Waage aufzeichnet, ist so eingestellt, dass ein Ansteigen der Curve Gewichtszunahme, ein Abfallen Abnahme bedeutet. In unserem Falle steigt die Gewichtscurve, nachdem sie längere Zeit annähernd horizontal verlaufen ist, unter dem Einfluss der Abkühlung rapid an.

Beobachtet man den Ablauf dieser unter dem Einfluss der Abkühlung sei es mit Aether oder mit kaltem Wasser regelmässig auftretenden und von uns in 10 Versuchen bei curarisirten Hunden festgestellten Gewichtsreaction bei langsamem Gang des Kymographion längere Zeit, so zeigt sich, dass der Curvenstand nach einiger Zeit wieder zu der ursprünglichen Höhe zurückkehrt und auf dieser verbleibt. Ein Beispiel dafür ist Curve No. 24, bei welcher der Gang des Kymographions so rasch war, dass die Pulse wegen der Steilheit der Athemschwankungen nicht zum Ausdruck kommen konnten.

Verwendet man nun statt der Kälte einen Warmreiz, so nimmt das Gewicht des Kopfes stets ab. Die Abnahme ist entsprechend der üblichen Geringfügigkeit der Wärmereactionen eine geringere, als die bei Kälteeinwirkung zu beobachtende Gewichtszunahme, aber sie tritt doch, wie Curve No. 25 zeigt, deutlich hervor und gleicht sich im Laufe der Zeit wieder völlig aus.

Werthet man die auftretenden Gewichtsveränderungen nach absolutem Maass aus, so erhält man bei Kaltreizen Gewichtszunahmen des Kopfes bis zu 15 g, bei Warmreizen Gewichtsabnahmen bis zu 10 g. Die Angaben beziehen sich auf mittelgrosse Hunde mit einem durchschnittlichen Gehirngewicht von etwa 80 g.

Diese Versuche geben zunächst eine exacte Bestätigung der von O. Müller gefundenen gleichartigen Gewichtsveränderungen des menschlichen Kopfes. Müller fand beim Menschen unter dem Einfluss von Kaltreizen Gewichtszunahmen des Kopfes bis zu 175, nach dem Einwirken von Warmreizen Gewichtsabnahmen bis zu 150 g. Es fiel ihm auch bereits auf, dass das Zünglein der Waage, auf welcher der Kopf ruhte, pulsatorische und respiratorische Schwankungen machte. Er hatte durch Beobachtung der Hautfarbe und durch Plethysmographie der äusseren Kopfbedeckungen festgestellt, dass die genannten Gewichtsveränderungen auf Gefässreactionen in den äusseren Weichtheilen des Kopfes nicht zu beziehen sind, da diese äusseren Gefässgebiete jeweilig in umgekehrtem Sinne reagiren, wie der Ausschlag der Waage.

Auch diese Thatsache haben wir am curarisirten Thier nachcontrolirt und bestätigt gefunden. Wiegt man das lange weiche Ohr eines Dachshundes, das sich gut auf eine Waagschale legen lässt, auf einer feinen Apothekerwaage für sich, so zeigt sich, dass an ihm unter dem Einfluss eines Kaltreizes auf den Unterkörper, eine Gewichtsabnahme stattfindet (bis zu 0,8 g), während ein Warmreiz eine Gewichtszunahme (bis zu 0,4 g) bewirkt. Das entgegengesetzte Verhalten im Gewicht des ganzen

Digitized by Google

Kopfes und eines einzelnen Ohres kann man in einem und demselben Versuch nachweisen, wenn man auf der groben Waage, die den Kopf trägt, die feine Waage für das Ohr mitaufstellt, und beide Waagen durch entsprechende Gegengewichte auf ihren Nullpunkt einstellt. Begiesst man nun den Hinterkörper des Thieres mit kaltem Wasser, so steigt das an der Hauptwaage gemessene Gewicht, während das von der kleinen Waage verzeichnete sinkt. Bei den entgegengesetzten Excursionen, die beide Waagen machen, ist es nöthig, die eine auf der anderen aufzustellen, nicht neben ihr, damit die räumliche Verschiebung der Waagebretter gegeneinander, und der dadurch bedingte Fehler möglichst klein bleiben.

Die unter dem Einfluss von Warm- und Kaltreizen auftretende verschiedene Reaction der Gefässgebiete im Innern und in der Peripherie des Kopfes ist dann endlich in letzter Zeit durch Alwens[1]) in der Tübinger Klinik am Menschen auch thermometrisch nachgewiesen. Alwens untersuchte die Temperaturverhältnisse am Unterarm, an der Stirn und in der Nase im Verlaufe kalter Vollbäder. Wie aus nachfolgendem Versuchsprotokoll ersichtlich, fielen die Temperaturen an Stirn und Unterarm mit dem Beginn des Bades stark ab, während die Temperatur in der Nasenhöhle anstieg.

Vor Beginn der Abkühlung Bad von 35° C.		Nach 5 Min. Bad auf 25° C. abgekühlt	Nach 10 Min.	Nach 15 Min.	Nach 20 Min.	Eintritt der Reaction	Nach 25 Min.
Stirne	35,7	35,2	35,05	34,8	35,1		35,2
Nase	37,05	37,2	37,5	37,5	37,35		37,3
Linker Unterarm .	35,1	34,9	34,75	34,7	34,95		35,1

Man darf nach alledem mithin als gesichert annehmen, dass auch beim Menschen, geradeso wie beim Thier, unter dem Einfluss eines kalten Bades eine Erweiterung der Gefässe im Schädelinnern bei gleichzeitiger Verengerung der Strombahn in den äusseren Weichtheilen des Kopfes auftritt, und dass bei einem warmen Bade das Umgekehrte der Fall ist. Dass diese Gefässveränderungen zunächst activer Natur sind, ist nach den Resultaten des Thierversuches äusserst wahrscheinlich. Es ergiebt sich hier auch, dass das Verhalten der Hirngefässe durchaus kein schematisches ist. In einzelnen Fällen gehen ihre Caliberschwankungen denen des Splanchnicusgebietes parallel und verhalten sich umgekehrt, wie diejenigen der Peripherie, in anderen Fällen tritt das Gegentheil ein. Ein schematischer Antagonismus zwischen den Gehirngefässen und anderen Gefässgebieten besteht also nicht.

Es entsteht nun aber weiter die Frage, wie angesichts dieser entgegengesetzten Gefässreaction im centralen und peripheren Theile des Kopfes die geschilderten Gewichtsveränderungen zu Stande kommen. Wie oben schon ausgeführt, muss die Gesammtblutmenge innerhalb der

1) Alwens, Ueber Veränderungen der Temperaturtopographie unter dem Einfluss kalter Bäder. Diese Zeitschrift. 1906.

Digitized by Google

Schädelhöhle stets annähernd constant bleiben, da der Raum in der Schädelkapsel nicht erweiterungsfähig ist, und Blut, Gehirnsubstanz und Liquor incompressibel sind. Ein rasches Ausweichen des Liquor kommt ebenfalls in nennenswerthem Masse bei normalem Druck nicht in Betracht. So bleibt nur die Annahme, dass die Schwankungen der arteriellen Gefässfüllung durch entgegengesetzte Schwankungen der Venenfüllung ausgeglichen werden. Für diese Annahme spricht die von Cramer[1]), Grashey[2]) u. A. gemachte Beobachtung, dass die Schädelvenen häufig pulsirend abfliessen. Bei diesem Puls handelt es sich, wie Grashey auseinandersetzt, nicht um ein Durchschlagen des Arterienpulses durch das Capillargebiet bis in die Venen hinein, sondern um eine Uebertragung der Pulsationen der Arterien durch den flüssigen Schädelinhalt auf die Wand der grossen Venenstämme. Bei jeder systolischen Blutzufuhr zum Schädel wird aus den Venen durch Compression die gleiche Blutmenge entleert. In ähnlicher Weise vollzieht sich offenbar die Compensation bei vermehrtem arteriellen Blutzufluss in Folge Erweiterung der Strombahn. Der vermehrte Zufluss bedingt einen ganz gleichmässig beschleunigten Abfluss. Das zeigt sich ja auch bei der Registrirung des venösen Abflusses. Nun wird ein stark vermehrter venöser Abfluss aus dem Schädel zunächst zu einer Anhäufung des Blutes in den grossen Venenstämmen an der Hirnbasis führen, ein verminderter Abfluss wird eine Abnahme der Füllung dieser Venengebiete bedingen. Die Blutabnahme aus dem Venengebiet von seiten des Herzens bleibt gleich, die Zufuhr vom Gehirn aus variirt. Die Folge ist ein An- oder Abschwellen der Venenstämme und Plexus an der Schädelbasis. Wir möchten die von Alwens gefundenen charakteristischen bei kalten Bädern auftretenden Temperaturveränderungen in der Nasenhöhle in diesem Sinne deuten. Im Thierversuch kann man das An- und Abschwellen der Venen an der Schädelbasis bei Erweiterung resp. Verengerung der Strombahn im Gehirn direct sehen.

Hiermit erklären sich nun in zwangloser Weise die Gewichtsveränderungen des Kopfes. Im Schädelinnern bleibt das gesammte Blutvolumen gleich und damit auch das Gewicht. An der Schädelbasis werden die Venen unter dem Einfluss vermehrter Blutzufuhr zum Gehirn stärker gefüllt, und bedingen die Gewichtszunahme des Kopfes trotz der geringfügigen gegentheiligen Gefässreaction in den peripheren Theilen. Unter dem Einfluss verminderter Blutzufuhr zum Gehirn fallen die Venen an der Schädelbasis zusammen, und das Gewicht des Kopfes nimmt trotz der entgegengesetzten Gefässreaction in der Peripherie ab.

Man kann dann mittelst der Partialwägung auch noch den Einfluss anderer Reize auf die Hirncirculation des Menschen prüfen und das Resultat mit den aus den Thierversuchen bekannten Thatsachen vergleichen. So bedingen z. B. Chloroform und Amylnitrit eine starke Gewichtszunahme des menschlichen Kopfes, die der von Mosso, Berger und anderen an Trepanirten beobachteten Volumenzunahme entspricht,

1) Cramer, l. c.
2) Grashey, l. c.

Digitized by Google

und die ja auch aus der Analogie mit dem Thierversuch zu erwarten war. Beim Amylnitrit liegen die Dinge nun bezüglich der Deutung des Resultates der Partialwägung etwas schwieriger, als bei den bisher besprochenen Reizen. Hier reagiren Peripherie und Centrum des Kopfes in gleichem Sinne, im Gehirn findet eine Gefässerweiterung statt, in den peripheren Theilen aber ebenfalls und zwar in hohem Maasse. Das liegt offenbar daran, dass das Amylnitrit keinen rein central einwirkenden Reiz darstellt, wie z. B. eine Kaltapplication, sondern wenigstens theilweis peripher an der Gefässwand selbst angreift. Man bekommt deshalb auch sehr starke Gewichtszunahmen des Kopfes bei Amylnitritinhalation, von denen man nicht sagen kann, wie viel auf Rechnung der centralen oder der peripheren Theile zu setzen ist. Es muss überhaupt hervorgehoben werden, dass mittelst der Partialwägung immer nur die Richtung der Gefässkaliberschwankungen im Gehirn festgestellt werden kann, nicht aber ihre Grösse. Sie ist eine qualitative, aber keine quantitative Methode, das hat sich bei ausgedehnterer Anwendung mehr und mehr herausgestellt. Am Kopfe ergiebt sich das schon aus der einfachen Thatsache der beiden in einigen Fällen verschieden, in anderen gleich reagirenden Gefässgebiete, deren Summe oder Differenz das Resultat der Wägung zeitigt. An den Extremitäten liegen die Verhältnisse günstiger; hier liegt ein einheitlich reagirendes Gefässgebiet vor. Aber auch hier werden leicht durch die Methode selbst quantitative (niemals qualitative) Fehler herbeigeführt, weil bei jedem stärkeren Gewichtsunterschied, der im Verlaufe einer Gefässreaction eintritt, eine gewisse Niveaudifferenz der einzelnen Waagschalen zu einander auftritt, die eine leichte Verrückung des Schwerpunktes der auf ihnen lagernden Gliedmaassen bedingt. Die Partialwägung ist mithin wohl im Stande, die Richtung von auftretenden Veränderungen der Blutvertheilung anzuzeigen, aber sie wird in ihren Resultaten leicht übertreiben. Dieses Moment und die Schwierigkeit der vollkommen ruhigen Lagerung von Menschen auf den einzelnen Waagen hindern ihre allgemeinere Anwendung.

Zusammenfassung.

Zusammenfassend lässt sich über die Resultate unserer Untersuchungen Folgendes sagen:

1. Doppelseitige Durchschneidung des Vagosympathicus beim Hunde oder des Sympathicus beim Kaninchen bewirkt eine starke Volumenzunahme des Gehirnes resp. eine beträchtliche Vermehrung der aus dem Gehirn abfliessenden venösen Blutmenge.

2. Reizung des centralen Stumpfes des einen der beiden durchschnittenen Nerven bewirkt eine starke Volumenabnahme des Gehirnes, resp. eine beträchtliche Verminderung der aus dem Gehirn abfliessenden venösen Blutmenge.

3. Diese beiden Veränderungen der Hirncirculation müssen zunächst als active, vom Nervensystem abhängige Vorgänge gedeutet werden, da sie einmal zeitlich vor entsprechenden Veränderungen des allgemeinen

Digitized by Google

arteriellen oder venösen Druckes auftreten, da sie weiter nur am Gehirn, nicht aber an anderen Gefässgebieten (Pfote, Splanchnicus) nachweisbar sind, und da sie endlich in einzelnen Fällen ohne jede deutliche Veränderung des allgemeinen Blutdruckes in Erscheinung treten.

4. Es verlaufen mithin im Vagosympathicus beim Hunde, resp. im Sympathicus beim Kaninchen constrictorische Fasern für die Gehirngefässe, die einen beträchtlichen Tonus besitzen. Dieser Tonus wird durch doppelseitige Durchschneidung der genannten Nerven aufgehoben, durch Reizung des centralen Stumpfes des einen von beiden temporär wieder hergestellt.

5. Für das Vorhandensein vasomotorischer Nerven im Gehirn spricht weiter die Einwirkung des Chloroforms und des Strychnins auf die Hirncirculation. Beide Mittel greifen im Wesentlichen am vasomotorischen Centrum an, und bewirken von dort aus Caliberschwankungen der Hirngefässe, die denen des arteriellen Blutdruckes genau entgegengesetzt sind.

In gleicher Weise sprechen die unter dem Einfluss sensibler und thermischer Reize reflectorisch ausgelösten Veränderungen der Hirncirculation für das Vorhandensein von Hirnvasomotoren, da sie zeitlich vor den entsprechenden Schwankungen des arteriellen Blutdruckes auftreten. Durch Veränderungen des Venendruckes können alle diese reflectorisch ausgelösten Schwankungen des Hirnvolumens resp. der abfliessenden venösen Blutmenge nicht erklärt werden.

6. Bei sehr lebhaften Blutdrucksteigerungen werden die dem Gehirn zufliessenden nervösen Impulse unter Umständen durch passive Dehnung seiner Gefässe überwunden, so dass statt seiner Contraction eine Dilatation eintritt.

7. Aehnliche Verhältnisse finden sich bei der Einwirkung von Mitteln, die nicht central, sondern peripher an der Gefässwand selbst angreifen, z. B. beim Adrenalin. In kleinen Dosen, eventuell direct in den Hirnkreislauf gebracht, entfaltet es seine contrahirende Wirkung auch an den Hirnarterien. In grossen Dosen in den allgemeinen Kreislauf gebracht, steigert es den Blutdruck zu so enormen Werthen, dass die Hirnarterien passiv gedehnt werden.

8. Der Nachweis ähnlicher Verhältnisse der Hirncirculation bei Mensch und Thier lässt sich durch die Lumbalpunktion und die Partialwägung des Kopfes erbringen.

Es kann mithin keinem Zweifel unterliegen, dass die Gehirngefässe geradeso wie die der meisten anderen Organe eine nervöse Selbststeuerung besitzen, welche im Stande ist, die Blutvertheilung nach den jeweiligen localen Bedürfnissen zu reguliren. Man braucht diese Regulirung, deren Nothwendigkeit von vielen Beobachtern anerkannt ist, nicht ausschliesslich in reflectorisch bedingten Veränderungen des allgemeinen Kreislaufes zu suchen, wie das namentlich von Cushing[1]) geschehen ist. Man hat auch keine Veranlassung, sie in vasomotorischen Einflüssen auf die grossen vom Hirn abführenden Venen zu vermuthen, wie

1) Cushing, Mittheil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 2.

Digitized by Google

Roy und Sherrington angenommen hatten. Man wird auch nicht allein eine directe chemische Einwirkung auf die Gefässwand für die Regulirung der Hirncirculation in Anspruch nehmen dürfen, wie das ebenfalls von Roy und Sherrington geschehen ist. Möglich, dass alle diese Dinge secundär auch eine Rolle spielen; vor allen Dingen aber kann sich das Gehirn selbst helfen, es kann seine Durchblutung durch eigne Gefässnerven nach seinen speciellen Bedürfnissen reguliren.

Diese reflectorische Regulirung ist nach vieler Richtung hin anders angeordnet, als in anderen Körperprovinzen. Wer sich eingehender mit dem Studium der Gefässreflexe beschäftigt hat, weiss, dass es für die Körperperipherie (Arm, Bein) sehr zahlreiche contrahirende Gefässreflexe giebt, während die primär dilatirenden in der Minderzahl sind. Am Gehirn ist das gerade umgekehrt, hier wiegen die dilatirenden Reflexe bei Weitem vor und die contrahirenden sind selten. Das hat mit dem häufigen Vorkommen von Blutdrucksteigerungen nichts zu thun, denn auch bei starken Blutdrucksenkungen treten diese dilatirenden Reflexe hervor (Chloroformwirkung), während bei mässigen Drucksteigerungen eventuell contrahirende Reflexe auftreten können (kleine Strychnindosen). Das starke Ueberwiegen der dilatirenden Gefässreflexe am Gehirn macht vielmehr den Eindruck einer eminent zweckmässigen Einrichtung. Es scheint als ob unter allen Umständen dafür gesorgt sei, dass dem Gehirn stets reichlich frisches Blut zufliessen könne, damit seine lebenswichtigen Centren keine Noth leiden. Am Deutlichsten zeigt sich das in der Chloroformnarkose mit ihrem stark absinkenden Blutdruck. Es zeigt sich aber auch bei langsamer Verblutung, bei welcher die übrigen Körperprovinzen ihren Blutgehalt offenbar rascher einbüssen als das Gehirn, das mit einer eigenartigen Zähigkeit bis zuletzt seine Circulation aufrecht zu erhalten scheint.

Die Auffassung einer rein mechanischen Beeinflussung der Hirncirculation durch die Schwankungen des arteriellen und venösen Druckes im allgemeinen Kreislauf ist mithin unhaltbar. Wie die peripheren Theile, wie der Darm, die Nieren, die Milz, die Speicheldrüsen und viele andere Organe, so wird auch das Gehirn von besonderen vasomotorischen Nerven versorgt, und erst hohe Grade von Blutdrucksteigerung oder Senkung sind im Stande, die primären nervösen Einflüsse zu überwinden.

Mit dem Nachweis besonderer Vasomotoren für die Hirngefässe ist der Schlussstein für die Lehre der normalen Gefässinnervation gegeben. Die physiologischen Verhältnisse sind auf diesem Gebiete wenigstens in grossen Zügen geklärt. Die Aufgabe weiterer Untersuchungen wird es sein, die krankhaften Veränderungen der Gefässreflexe zu studiren, und diese für die Klinik nach diagnostischer, symptomatologischer und therapeutischer Seite hin nutzbar zu machen.

Digitized by Google

III.

Aus dem pharmakologischen Institut in Wien.

Studien über das Habuschlangengift.

Von

Tomotaro Ishizaka (Japan).

(Hierzu Tafel V.)

Die giftigste Schlange Japans, Trimeresurus Riukiuanus, kommt auf den südwestlichen Inseln desselben, besonders auf den Riukiu-Inseln Oshima und Tokunoshima, vor und fordert dort unter den Einwohnern alljährlich zahlreiche Opfer. Auf ihre Ausrottung sind von der Regierung Prämien gesetzt, zur Gewinnung eines wirksamen Heilmittels gegen die Folgen ihres Bisses schon mannigfache, bisher aber sehr unbefriedigende Versuche gemacht worden; dies hat mich veranlasst, die Eigenschaften und Wirkungen des Habugiftes einer erneuten Untersuchung zu unterziehen und nach einer brauchbaren Methode zur Gewinnung eines Antiserums zu suchen.

Das zu meinen Versuchen verwendete Gift stammt hauptsächlich aus den beiden zuletzt genannten Inseln. Den im Hochsommer frisch gefangenen Schlangen, die mit Eiern und Fleisch gefüttert werden, wird das Giftsecret in passenden Zeitabständen wiederholt durch Drücken am Halse ausgepresst, die so entnommenen Secrettropfen werden im Vacuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet. Die Trockensubstanz bildet eine amorphe, durchscheinende Masse von hellgelber Farbe, sie löst sich ziemlich leicht in Wasser und giebt dann eine etwas trübe, neutral reagirende, beim Schütteln leicht schäumende Flüssigkeit. Zu meinen Versuchen habe ich das Gift immer in physiologischer Kochsalzlösung gelöst.

Wirkung auf Frösche.

Frösche vertragen gewöhnlich eine grosse Menge des Giftes, für eine mittelgrosse Rana esculenta von etwa 40 g Gewicht beträgt die kleinste letale Dosis bei subcutaner Injection etwa 10 mg, die Zeitdauer bis zum Tode 10—24 Stunden. Bald nach der Injection zeigt sich an der injicirten Stelle eine immer stärker werdende Röthung, die sich von hier auf

Digitized by Google

die angrenzenden Körpertheile verbreitet. Die Bewegungen des Thieres werden allmählich träger, bis es endlich anscheinend gelähmt ist, seine Reflexerregbarkeit bleibt indess lange erhalten und auch die motorischen Nerven bleiben bis nach dem Tode des Thieres erregbar; die für die Cobravergiftung charakteristische frühzeitig eintretende Lähmung der motorischen Endapparate in den quergestreiften Muskeln kommt hier nicht vor. Die Frequenz der Herzschläge nimmt sehr allmählich ab und wird durch Atropin dann nicht beeinflusst, schliesslich steht das Herz im halbcontrahirten Zustande still.

Wird auf das blossgelegte Herz eine 1 proc. Lösung des Giftes geträufelt, so tritt fast augenblicklich eine Veränderung ein, die Diastole nimmt rasch an Ausdehnung ab und wird bald so wenig ausgiebig, dass kaum noch Blut in den erschlafften Ventrikel fliesst, während die peripheren Gefässe stark gefüllt erscheinen; dabei bleibt die Herzfrequenz noch längere Zeit fast unverändert. Ein am Williams'schen Apparat mit Ringer'scher Lösung gespeistes Froschherz wird nach 6—12 Minuten langer Durchströmung mit 1 prom. Gift haltender Ringerflüssigkeit unter schneller Abnahme von Pulsfrequenz und Höhe vollständig und dauernd gelähmt.

Die bei Weitem auffälligste Erscheinung bei der subcutanen Vergiftung mit Habugift bilden die von der Injectionsstelle sich seitlich und in die Tiefe hin ausbreitenden Gewebsveränderungen; die injicirten und benachbarten Lymphsäcke füllen sich mit serösblutigem Exsudat, die Capillaren der Haut sind stark injicirt, und es finden sich zahlreiche punktförmige oder fleckige Blutungen; in den der Injection nahe liegenden Muskeln sieht man Verdickung, Verhärtung, bräunliche Verfärbung der Muskelbündel und punkt- oder streifförmige Blutungen in denselben; diese Muskelbündel haben ihre Erregbarkeit ganz verloren.

Wirkung auf Warmblüter.

Bei Warmblütern kann der Tod nach Habuvergiftung in viel kürzerer Zeit als beim Frosch eintreten; bei Mäusen auf subcutane Gaben von 3—5 mg schon nach einer Stunde, bei Kaninchen nach Gaben von 20—30 mg pro Kilo in 4—6 Stunden, auf Gaben von 10 mg pro Kilo in der Regel in 6—24 Stunden. Für Mäuse im Gewicht von 13—18 g beträgt die minimal tödtliche Dosis etwa 0,3 mg, für Kaninchen 10 bis 11 mg pro Kilo. Die äusserlich sichtbaren Symptome der Vergiftung sind bei Mäusen lokale Entzündungserscheinungen, zunehmende allgemeine Depression, Störung der Athmung: die Athembewegungen werden langsamer, flacher, unregelmässig und schliesslich tritt vollständiger Athemstillstand ein, meistens ohne agonale Krämpfe, wobei das Herz noch kurze Zeit fortschlägt. Meistens schon nach 10—15 Minuten beginnt an der Injectionsstelle eine Schwellung aufzutreten mit intensiv violettschwarzer Verfärbung der Haut. Natürlich hängen diese örtlichen Erscheinungen wesentlich von der Dauer der ganzen Vergiftung ab. Je früher das Versuchsthier stirbt, desto weniger sind die localen Erscheinungen ausgebildet, je länger es lebt, desto deutlicher treten die Hämorrhagien hervor. Bei der Section findet sich an der Injectionsstelle ein

Digitized by Google

hochgradiges hämorrhagisches Oedem vor; dieses kann schon bei einer Giftconcentration von nur 1 pM. eintreten.

Wenn eine etwas geringere Menge als die minimal-letale Dosis injicirt wurde und das Thier deshalb am Leben bleibt, so gehen die entzündlich-hämorrhagischen Gewebe allmählich in eine nekrotische Masse über; nach einer gewissen Zeit wird letztere von selbst abgestossen, und die Heilung der Wunde geht schliesslich vor sich.

Tabelle 1.
Mäuse.

Nummer	Körpergewicht g	Mengen des Habugiftes mg	Ausgang	Zeitdauer von der Application bis zum Tode
1	17,5	5,0	Tod	2 Std.
2	10,8	3,5	„	1 „
3	10,3	2,0	„	2 Std. 40 Min.
4	15,7	0,5	„	Nach 14 Std. todt gefunden.
5	15,4	0,4	„	6 Std. 45 Min.
6	17,8	0,4	„	Nach 15 Std. todt gefunden.
7	15,0	0,4	„	8 Std.
8	17,5	0,35	„	Nach 2 Std. ziemlich munter; nach 14 Std. todt gefunden.
9	13,7	0,3	„	8 Std.
10	16,1	0,3	„	7 „
11	14,4	0,3	„	11 „
12	17,5	0,3	„	19 „
13	16,0	0,3	„	26 „
14	17,8	0,3	„	17 Std. 30 Min.
15	17,3	0,275	Bleibt leben	—
14	17,3	0,25	Tod	7 Std.
17	13,1	0,25	„	8 Std. 15 Min.
18	17,8	0,225	Bleibt leben	—
19	12,0	0,225	do.	—
20	17,8	0,2	do.	—

Bei Kaninchen ist der Verlauf im Wesentlichen der gleiche: Im Anfang nach der subcutanen Injection des Giftes Depression und zunehmende Trägheit; mitunter schreit das Thier laut auf, wahrscheinlich wegen örtlich entstandener Schmerzen; nun wird die Athmung schwach und aussetzend, bis das Thier schliesslich aufhört zu athmen und unter einigen schwachen Zuckungen verendet. Die Nervi phrenici, wie die übrigen Muskelnerven sind dann in der Regel noch gut erregbar, das Herz arbeitet noch, es handelt sich also um eine centrale Athmungslähmung. Niemals aber fehlen starke Hämorrhagien der Haut, der Muskeln und hämorrhagische Oedeme des Unterhautzellgewebes an der injicirten Stelle und an den umgebenden, namentlich den tiefer gelegenen Theilen, nach denen sich das Gift senken kann. Ist z. B. das Gift unter die Rückenhaut gespritzt, so sind die Blutungen am stärksten in der Brust- und Bauchgegend, geschieht die Injection an der Oberseite des Oberschenkels, so sind die Hämorrhagien besonders stark an der Unterseite. Ungefähr 6—15 Stunden nach der Injection bricht meistens die Haut der am heftigsten afficirten Stelle durch, und ein hämorrhagisches Exsudat sickert aus. Wenn das Thier lange Zeit am Leben

Digitized by Google

bleibt, bildet sich aus der erweichten Hautpartie eine Kruste, unter ihr häufig eine käsige, nekrotische Masse. Später tritt Heilung ein, indem entweder dieses nekrotische Gewebe nach aussen abgestossen oder allmählich resorbirt wird.

Manchmal stirbt ein Thier, welchem eine etwas kleinere als die minimale acut-letale Dosis des Giftes subcutan einverleibt wurde, erst in 10—15 Tagen nach der Injection, trotzdem die acuten Vergiftungserscheinungen und die localen entzündlichen Processe schon abgelaufen sind. In solchen Fällen stellte ich fest, dass parenchymatöse Nephritis vorhanden war. Es kann also wahrscheinlich auch die durch eine nicht unmittelbar tödtlich Dosis Habugift verursachte Nephritis Ursache des spät eintretenden Todes sein.

Ueber den zeitlichen Verlauf der Vergiftung nach verschieden grossen Dosen giebt Tabelle 2 Auskunft.

Nur bei directer Injection in die Gehirnsubstanz oder in die Nervenscheide kann man Reizerscheinungen des Centralnervensystems constatiren. Wenn man in die Gehirnsubstanz des Kaninchens 1 mg Gift injicirt, werden nach 10—30 Minuten die Conjunctivae bulbi et palpebrae stark injicirt und ödematös, die Respiration sehr beschleunigt und angestrengt, das Thier lauflustig, die Reflexerregbarkeit steigert sich bedeutend, und manchmal brechen klonische und tonische Krämpfe aus. Im späteren Stadium wird die Athmung langsamer und tiefer. Je nach dem Falle, steht die Athmung nach 1 Stunde 15 Minuten bis 4 Stunden vollständig still. Bei der Section findet man an der ganzen Gehirn- und Rückenmarksoberfläche, an den Häuten derselben, an der Scheide der Nn. optici starke gleichmässige Hämorrhagie. Einmal habe ich gesehen, dass die gleiche Menge Giftes, ebenfalls in die Gehirnsubstanz injicirt, beim Kaninchen nur starke Injection und Oedem am rechten Auge hervorrief; später trat eitrige Panophthalmitis an der betreffenden Seite ein, sonst aber zeigten sich keine schweren Symptome, und das Thier blieb lange Zeit am Leben.

Wenn man 1 mg Gift in die Scheide des N. ischiadicus injicirt, so stirbt das Thier unter den gleichen Symptomen wie die oben beschriebenen, dabei verbreitet sich eine heftige Blutung peripheriewärts bis zur Kniegegend des betreffenden N. ischiadicus, centralwärts längs der ganzen Strecke des Rückenmarks bis zum unteren Drittel der Med. oblongata; am gegenständigen N. ischiadicus wird nur der Wurzeltheil angegriffen. Das Rückenmark und N. ischiadicus der injicirten Seite verändern so hochgradig ihr Aussehen, dass sie ganz wie dunkelrothe Stränge erscheinen. Nicht nur auf der Oberfläche des Rückenmarks, sondern auch in der Substanz desselben kann man kleine Blutungen mikroskopisch nachweisen; Blutungen in der weissen Substanz sind hie und da zu sehen, und polynukleäre Leukocyten sowohl in der weissen als auch in der grauen Substanz. Diese Bilder zeigen, dass die Lymphbahn in der Nervenscheide und in den Gehirn- und Rückenmarkshäuten zur Uebertragung des Giftes diente.

Bei intravenöser Anwendung am Kaninchen oder am Hunde sinkt der Blutdruck ziemlich rasch, dabei bleiben die Pulsfrequenz und

Digitized by Google

Tabelle 2.

Kaninchen. Subcutane Anwendung.

Nummer	Körpergewicht g	Mengen des Habugiftes (mg) Absolute	Pro kg Körpergewicht berechnet	Ausgang	Zeitdauer von der Injection bis zum Tode	Ecchymosen in den inneren Organen
1	970	29,1	30	Tod	4 Std. 15 Min.	Endocardien beider Herzkammern
2	850	21,2	25	„	Nach 9 Std. 40 Min. lebte es; nach 22 Std. todt gefunden	do.
3	1050	21,0	20	„	6 Std. 42 Min.	Endocardium der linken Herzkammer; Magenschleimhaut
4	1340	25.46	19	„	6 „ 35 „	Endocardium der linken Herzkammer
5	900	16,2	18	„	4 Tage	Magenschleimhaut
6	1270	22,71	18	„	7 Std. 20 Min.	Keine
7	1070	18,19	17	„	5 „ 45 „	„
8	1070	17,1	16	„	Nach 7 Std. lebte es noch; nach 19 Std. todt gefunden	Endocardien beider Herzkammern; Magenschleimhaut
9	940	15,0	16	„	Nach 9 Std. lebte es noch; nach 23 Std. todt gefunden.	Mitralklappen
10	1000	15,0	15	lebt	—	—
11	1950	29,25	15	Tod	Nach 16 Std. todt gefunden	Keine
12	1000	15,0	15	„	do.	Endocardium rechter Herzkammer; Magenschleimhaut
13	850	12,0	14	„	do.	Endocardium beider Herzkammern
14	1410	18,3	13	„	4 Std. 20 Min.	Endocardium linker Herzkammer
15	1410	16,9	12	„	Nach 22 Std. 40 Min. todt gefunden	Keine
16	1190	13,0	11	„	8 Std. 6 Min.	Endocardien beider Herzkammern
17	1120	12,3	11	„	6 „ 20 „	do.
18	1000	10,0	10	lebt	—	—
19	1080	10,8	10	Tod	15 Tage	Magenschleimhaut
20	900	9,0	10	„	5 St. 10 Min.	Endocardien beider Herzkammern
21	820	8,2	10	„	Nach 23 Std. todt gefunden	Endocardien beider Herzkammern; Magenschleimhaut
22	750	6,75	9	lebt	—	—
23	1440	12,9	9	„	—	—

die Grösse der Pulselevationen meistens fast unverändert. Der stark sinkende Blutdruck im späteren Stadium der Vergiftung steigert sich immer wieder bedeutend durch Suspension der künstlichen Athmung, wonach man eine Lähmung des vasomotorischen Centrums ausschliessen kann. Die Erregbarkeit des N. splanchnicus nimmt bei hohem Grade der Vergiftung ab, aber es kommt nie eine vollständige Lähmung des-

Digitized by Google

selben zu Stande. Die Thatsache, dass bei dem stark gesunkenen Blutdrucke die einzelnen Pulse fast die gleiche Grösse wie anfangs haben, spricht ebenfalls gegen eine erhebliche Erschlaffung der peripheren Gefässe. Aus allen diesen Gründen scheint die Blutdruckerniedrigung wesentlich durch eine Schwächung des Herzens bedingt zu sein. Die Athemfrequenz bleibt anfangs unverändert, nimmt erst ab, nachdem der Blutdruck sehr stark gesunken ist, bis endlich vollkommener Athemstillstand eintritt. In einzelnen Fällen werden die Athemexcursionen im Anfangsstadium der Vergiftung doppelt vergrössert, jedoch nicht immer. Nach dem Tode behalten die Nn. phrenici und ischiadici ihre Erregbarkeit bei. Die Athmung kommt in Folge Lähmung des Respirationscentrums zum Stillstande, während das Herz noch einige Zeit fortschlägt. Zum Gesagten mögen die Versuche 1—3 und Curve 1 und 2 als Belege dienen.

Versuch 1.

17. Januar 1906. Kaninchen von 2000 g Körpergewicht. 1,4 g Urethan innerlich. Linke A. carotis ext. mit dem Quecksilbermanometer verbunden. Tracheotomirt und eine Tracheal-Canüle eingelegt, welche mit Mareys Tambour in Verbindung steht. Rechte V. jug. ext. mit Injectionscanüle versehen.

Zeit	Pulse in 20 Sec.	Blutdruck in mm	Athemfrequenz in 20 Sec.	Bemerkungen
5 Uhr — Min. — Sec.	70	82	18	—
02 „ 25 „ bis				
03 „ 29 „	—	—	—	2 ccm (1 : 500) Gift. Während der Injection leichte Zuckungen
03 „ 30 „	77	64	21	—
07 „ — „	72	54	19	—
09 „ — „	75	58	18	—
09 „ 25 „ bis				
10 „ 25 „	—	—	—	2 ccm (1 : 500) Gift
10 „ 29 „	76	52	18	—
13 „ — „	75	48	18	—
13 „ 26 „ bis				
14 „ 30 „	—	—	—	2 ccm (1 : 500) Gift
14 „ 30 „	74	46	18	—
24 „ — „	75	56	17	Amplitude der Athmung wurde etwas kleiner
24 „ 27 „ bis				
25 „ 06 „	—	—	—	2 ccm (1 : 500) Gift
25 „ 06 „	—	46	—	—
26 „ — „	76	38	17	—
54 „ 30 „ bis				
55 „ 31 „	—	—	—	2 ccm (1 : 200) Gift
55 „ 33 „	—	36	—	—
6 „ 12 „ — „	71	32	18	Amplitude der Athmung wurde doppelt grösser
12 „ 25 „ bis				
12 „ 52 „	—	—	—	0,7 ccm (1 : 200) Gift

Digitized by Google

Zeit	Pulse in 20 Sec.	Blutdruck in mm	Athemfrequenz in 20 Sec.	Bemerkungen
6 Uhr 13 Min. 39 Sec.	—	32	16	Einzelne Pulse kaum sichtbar
15 „ 28 „	33	20	2	Inspiratorische Einziehung
16 „ 40 „	42	14	2	—
18 „ — „	—	—	0	Künstliche Athmung
18 „ 25 „	—	6	—	Puls kaum sichtbar
18 „ 40 „	—	—	—	Circa 1 ccm (1 : 1000) Adrenalin
19 „ 32 „	56	50	—	—

Versuch 2.

30. Juli 1906. Kaninchen von 1900 g Körpergewicht. 2 g Urethan innerlich. Linke A. carotis ext. mit dem Hg-Manometer verbunden. Trachealcanüle mit einem Marey'schen Tambour verbunden. Linke V. saphena mit Injectionscanüle versehen.

Zeit	Pulse in 20 Sec.	Blutdruck in mm	Athemfrequenz in 20 Sec.	Bemerkungen
11 Uhr — Min. — Sec.	—	78	27	Puls klein, unzählbar
03 „ — „ bis				
03 „ 17 „	—	—	—	10 mg Gift
03 „ 20 „	—	36	17	Amplitude der Athembewegungen vermindert sich
04 „ 40 „	40	52	8	Amplitude der Athmung sehr klein; dagegen wurde der einzelne Puls grösser
07 „ — „	58	220	0	Puls wurde wieder kleiner
07 „ 08 „	—	—	—	Künstliche Athmung
07 „ 40 „	—	26	—	Puls klein, unzählbar
08 „ — „	—	56	—	—
09 „ — „ bis				
09 „ 22 „	—	—	—	10 mg Gift
09 „ 50 „	—	34	—	—
11 „ — „ bis				
11 „ 36 „	—	—	—	20 mg Gift
12 „ — „	—	32	—	—
14 „ — „	—	—	—	Herzstillstand
19 „ — „	Brusthöhle geöffnet, beide Phrenici wurden an der Seite des Herzens isolirt und gereizt: beide Phrenici erregbar.			

Versuch 3.

24. Januar 1906. Hund von 7000 g Körpergewicht. 66 mg Morphinum hydrochloricum subcutan. Linker N. splanchnicus major isolirt; linke A. carotis ext. mit dem Hg-Manometer verbunden; rechte V. saphena mit Injectionscanüle versehen. 4 mg Curare intravenös. Künstliche Athmung.

Zeit	Pulse in 20 Sec.	Blutdruck in mm	Bemerkungen
5 Uhr 25 Min. — Sec.	27	120	—
27 „ — „	31	110	—

Digitized by Google

Zeit	Pulse in 20 Sec.	Blutdruck in mm	Bemerkungen
5 Uhr 27 Min. 46 Sec. bis			
28 „ 15 „	—	—	Reizung des N. splanchn. maj. bei R. A. 10 cm
28 „ 10 „	30	110	—
28 „ 27 „ bis			
28 „ 40 „	—	—	Reizung bei R. A. 5 cm
28 „ 48 „	31	160	—
30 „ — „	—	—	2 mg Curare intravenös
30 „ 08 „	45	70	—
30 „ 20 „ bis			
30 „ 32 „	—	—	Reizung bei R. A. 5 ccm
30 „ 43 „	37	134	—
33 „ — „	44	100	—
34 „ — „ bis			
34 „ 10 „	—	—	Reizung bei R. A. 7,5 cm
34 „ 14 „	41	130	—
36 „ — „	51	90	—
36 „ 05 „ bis			
36 „ 25 „	—	—	10 mg Habugift intravenös
37 „ 10 „	33	52	—
37 „ 29 „ bis			
37 „ 43 „	—	—	Reizung bei R. A. 7,5 cm
37 „ 47 „	23	56	—
38 „ — „ bis			
38 „ 27 „	—	—	Reizung bei R. A. 5 cm
38 „ 30 „	34	84	—
40 „ — „	45	50	Pulse wurden kleiner
40 „ 25 „ bis			
40 „ 45 „	—	—	10 mg Habugift intravenös
41 „ 04 „ bis			
41 „ 18 „	—	—	Reizung bei R. A. 5 cm
41 „ 23 „	49	64	Pulse wurden noch kleiner
46 „ — „	54	36	20 mg Habugift intravenös
46 „ 05 „ bis			
46 „ 48 „	—	—	—
47 „ 44 „ bis			
48 „ 11 „	—	—	Reizung bei R. A. 5 cm
48 „ 13 „	53	52	—

An den Lungen, an der inneren Fläche des Magens, Darms und Herzens waren mässige Blutungen nachweisbar, und besonders am Mesenterium; der Harn war nicht blutig.

Bei intravenöser Anwendung findet man an den inneren Organen, besonders am Endocardium, Pericardium und an der Magenschleimhaut mehr oder weniger punktförmige oder fleckige Blutungen, je nach den Fällen und den Thierarten. Es scheinen mir beim Hunde die inneren Blutungen meistens heftiger als beim Kaninchen, und bei ersterem werden häufig die Lunge, das Mesenterium und die Darmschleimhaut ebenfalls afficirt, während das beim Kaninchen sehr selten vorkommt. Bei subcutaner Injection

Digitized by Google

der tödtlichen Gabe an Kaninchen treten spärliche Blutungen am Endocardium fast immer ein, während Ecchymosen der Magenschleimhaut sich nicht regelmässig einstellen. Bei subcutaner sowie intravenöser Einverleibung habe ich niemals blutigen Harn und Blutungen weder im Gehirn, Rückenmark und an ihren Häuten, noch auch im Knochenmark constatirt.

Während das Habugift an Muskeln und Unterhautzellgewebe, welche es berührt, stets heftige Hämorrhagien hervorruft, sind merkwürdiger Weise die Schleimhäute gegen dieses Gift ziemlich widerstandsfähig. Wenn man auf die Conjunctiva des Auges einen Tropfen 1 proc. Lösung träufelt, so wird die Conjunctiva palpebrarum schon nach 10—15 Minuten leicht ödematös, die Capillaren stark injicirt, und es finden sich hie und da spärliche Ecchymosen. Nach einigen Stunden werden diese Erscheinungen etwas hochgradiger, ungefähr nach 1 bis 2 Tagen aber bedeutend geringer, und nach 3 Tagen ist das erkrankte Auge ganz geheilt, ohne Spuren der Entzündung zu hinterlassen. Noch viel widerstandsfähiger zeigt sich die Schleimhaut des Verdauungscanals. Alle bisher untersuchten Schlangengifte sind nach älteren und namentlich nach Fraser's[1]) Beobachtungen per os selbst in grossen Dosen unschädlich; dies gilt auch für das Habugift. Ein Kaninchen, das im Laufe von 11 Tagen circa 0,56 g Gift per os — in steigenden Dosen von 0,02 g an — erhalten hatte, blieb völlig gesund, ein anderes vertrug ohne nachweisbaren Schaden sogar 5,25 g, die ihm im Laufe von 88 Tagen so beigebracht worden waren. Auch die Dickdarmschleimhaut wird von dem Gift nicht angegriffen, scheint es aber in wirksamer Form resorbiren zu können: so erhielt ein Kaninchen von $3^1/_2$ kg im Laufe von 28 Tagen in steigenden Gaben, mit 0,005 g beginnend, im Ganzen circa 3,25 g Gift per anum eingespritzt. Einen Tag nach der Injection, bei der 0,34 g auf einmal einverleibt wurden, ging das Thier zu Grunde. Im Darmcanal fand sich keine Spur von Hämorrhagie, dagegen ergab die histologische Untersuchung der Nieren das Bild der parenchymatösen Nephritis: die Capillaren und kleinen Venen in den Interstitien der Harncanälchen waren stark hyperämisch, die meisten Epithelien der Harncanälchen fettig degenerirt oder trübe geschwellt, die gewundenen Canälchen theilweise mit hyalinen Massen verstopft.

Ausser der hämorrhagischen und der neuroparalytischen Wirkung hat das Habugift, wie schon Flexner und Noguchi gefunden haben, hämolytische Eigenschaften; zu ihrer genauen Untersuchung setzte ich jeweils zu einem Cubikmeter einer 5proc. Verdünnung von defibrinirtem Blut in 0,85proc. Kochsalzlösung verschiedene Mengen von Gift zu und füllte jedesmal das Gemisch mit 0,85proc. Kochsalzlösung auf 2 ccm auf, liess dies Gemisch dann 2 Stunden im Thermostat bei 37° stehen und stellte darnach sofort das hämolytische Resultat fest. Ein längeres Stehenlassen der Versuchsröhren, sei es im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur, ist unzweckmässig, weil dabei ein leicht hämolysirbares Blut,

1) Fraser, The treatment of snake poisoning with Antivenene derived from animals protected against serpents venom. The british medical journal. 1895. Aug.

Digitized by Google

wie z. B. Hundeblut, sehr oft auch ohne allen Giftzusatz Hämolyse erleidet.

Habugift hat auf Hundeblut eine äusserst starke hämolytische Wirkung, obgleich dessen Empfindlichkeit individuell in ziemlich weitem Maasse schwankt. Durch concentrirte Giftlösung vollzieht sich die Hämolyse momentan schon bei Zimmertemperatur. Um 0,05 ccm Hundeblut complet zu lösen, genügt 0,07—0,002 mg Gift, während durch 0,004—0,0002 mg die gleichen Mengen der entsprechenden Blutsorten nur spurweise gelöst werden. Katzenblut ist erst durch eine grosse Dosis Gift schwach hämolysirbar, wird gleichzeitig theilweise agglutinirt, während das Blut von Maus, Rind und Kaninchen selbst von grossen Mengen Giftes (20 mg Gift auf 0,05 ccm Blut) gar nicht gelöst, sondern bloss mehr oder minder agglutinirt wird. 5 mg Gift bewirkt schon bei Zimmertemperatur nach einigen Minuten eine vollkommene Agglutination der Kaninchenblutkörperchen: übrigens ist die agglutinirende Wirkung auf die Blutkörperchen von Rind, Maus und Katze viel schwächer als beim Kaninchen.

Die Feststellung Flexner's und Noguchi's[1]), dass die durch wiederholte Waschungen mit physiologischer Kochsalzlösung von Serum befreiten rothen Blutkörperchen durch Schlangengift an sich nicht gelöst, aber agglutinirt werden, habe ich ebenfalls bestätigen können. Je öfter die Waschungen der rothen Blutkörperchen des Hundes, welche durch Habugift an und für sich am leichtesten gelöst werden, wiederholt werden, desto schwerer hämolysirbar werden sie. Die sechsmal gewaschenen rothen Blutkörperchen des Hundes haben schon gegen die hämolytische Wirkung des Habugiftes, obschon sie noch nicht ganz unempfindlich geworden sind, eine ungemein grosse Widerstandsfähigkeit gewonnen, im Vergleiche zu nicht gewaschenen Hundeblutkörperchen; die gegen Habu-Hämolysin ganz unempfindlichen, aber durch Habugift agglutinirbaren rothen Blutkörperchen, wie z. B. vom Rinderblut, behalten nach wiederholten Waschungen ihre frühere Beschaffenheit bei, d. h. sie werden nicht gelöst, sondern nur agglutinirt (s. Tabelle 3). In Verfolgung der Entdeckung von Flexner und Noguchi, dass im hämolytischen Schlangengifte eine nach Art der Amboceptoren wirkende Substanz vorhanden ist, und dass, bei den gegen das Schlangengift primär unempfindlichen rothen Blutkörperchen durch gleichzeitige complementartige Einwirkung einer zweiten Substanz die Hämolyse hervorgerufen werden kann, gelang es Kyes[2]), theilweise gemeinsam mit Sachs, die Natur einer der activirend wirkenden Substanzen festzustellen und sie als Lecithin nachzuweisen. Kyes nimmt an, dass

1) S. Flexner und N. Noguchi, Snake Venom in Relation to Haemolysis, Bacteriolysis and Toxicity. The Journal of experim. Med. Vol. VI. No. 3. 1902.

2) Kyes, Ueber die Wirkungsweise des Cobragiftes. Berliner klin. Wochenschr. No. 38 u. 39. 1902. — Kyes und Sachs, Zur Kenntniss der Cobragift activirenden Substanzen. Ibid. No. 2 u. 4. 1903. — Kyes, Ueber die Isolirung von Schlangengift-Lecithiden. Ibid. No. 42 u. 43. 1903.

Digitized by Google

Tabelle 3.

Mengen des Habugiftes	1 ccm 5proc. Blut	1 ccm 5 proc. Aufschwemmung der Blutkörperchen					
	Hund	Hund				Rind	
	nicht gewaschene	2 mal gewaschene	3 mal gewaschene	6 mal gewaschene		4 mal gewaschene	
	Hämolyse	Hämolyse	Hämolyse	Hämolyse	Agglutination	Hämolyse	Agglutination
1 ccm 1 proc.	—	—	—	stark	mässig	0	wenig
0,5 „ „	—	—	—	„	„	0	„
0,3 „ „	—	—	—	wenig	„	0	„
1 „ 1 prom.	—	—	Spur	—	—	0	0
0,8 „ „	—	complet	0	0	wenig	0	0
0,6 „ „	—	„	0	—	—	0	0
0,5 „ „	—	fast complet	0	—	—	0	0
0,4 „ „	—	„	0	—	—	0	0
0,3 „ „	—	mässig	0	—	—	0	0
0,2 „ „	—	Spur	0	—	—	0	0
0,1 „ „	—	0	0	—	—	0	0
0,2 „ 0,01 prom.	complet	—	—	—	—	0	0

Tabelle 4.

Mengen des Habugiftes	1 ccm 5 proc. Kaninchenblut. + 0,2 ccm 1 prom. Lecithin in 0,85 proc. Kochsalzlösung*)				1 ccm 5 proc. Aufschwemmung der 6 mal gewaschenen Hundeblutkörperchen*)		
	Hämolyse gleich nach dem Giftzusatze	Hämolyse nach 38 Min.	Hämolyse nach 1 Std.	Hämolyse nach 2 Std.	+ 0,2 ccm 1 prom. Lecithin	Ohne Lecithin	
					Hämolyse	Hämolyse	Agglutination
1 ccm 1 prom.	—	—	—	—	complet (momentan)	0	wenig
0,9 „ „	—	—	—	—	do.	0	-
0,8 „ „	ein Theil	complet	complet	complet	do.	0	-
0,7 „ „	—	—	—	—	do.	0	0
0,6 „ „	ein Theil	complet	complet	complet	—	—	—
0,5 „ „	—	—	—	—	complet (momentan)	0	0
0,4 „ „	ein Theil	complet	complet	complet	—	—	—
0,3 „ „	—	—	—	—	complet (momentan)	0	0
0,1 „ „	ein Theil	stark	complet	complet	do.	0	0

*) In den Controlversuchen mit gleichen Mengen Lecithin allein trat keine Hämolyse ein.

sämmtliche hämolytischen Schlangengifte einen Amboceptor-Typus besitzen und mit einer lecithinophilen Gruppe versehen sind, deren Besetzung durch das Lecithin die hämolytische Wirkung bedingt. Das Verhalten des Lecithins gegen die für Habu-Hämolysin unempfindlichen rothen Blutkörperchen stimmt damit völlig überein: wie aus der Tabelle 4 ersichtlich ist, wird Kaninchenblut

Digitized by Google

schon durch eine verhältnissmässig kleine Dosis von Gift gelöst, wenn 0,2 mg Lecithin auf 0,05 ccm Blut zugesetzt wird; dabei wurde festgestellt, dass durch gleiche Mengen Lecithin allein ohne Giftzusatz keine Hämolyse eintrat. Besonders ist es bemerkenswerth, dass Lecithinzusatz zum Gifte auch die sechsmal gewaschenen Hundeblutkörperchen momentan hämolysirte (s. Tabelle 4).

Die Erythrocyten des Menschen werden selbst durch concentrirte Giftlösung nur wenig angegriffen. Hinzufügen von menschlichem Serum hat keine activirende Wirkung, wohl aber Zusatz von Hundeserum oder Lecithin.

Seitdem Ransom[1]) nachgewiesen hat, dass das Cholesterin die Saponin-Hämolyse hemmt, und dass die Schutzwirkung des Normalserums auf seinen Gehalt an Cholesterin zurückzuführen ist, haben sich viele Autoren mit dessen Einfluss auf die durch verschiedene Bakterientoxine, durch thierische Gifte und chemische Producte verursachte Hämolyse beschäftigt. Nach Kyes und Sachs[2]) hemmt das Cholesterin die Hämolyse durch Cobragift allein und Cobragift-Lecithin in erheblichem Grade, es übt aber bei der Activirung durch Serumcomplemente keine oder nur eine geringe Schutzwirkung aus. Ich habe nicht geprüft, welchen Einfluss das Cholesterin auf Serumcomplemente bei Habugifthämolyse ausübt, möchte aber erwähnen, dass Cholesterin die Hämolyse durch Habugift ebenso wie die Cobrahämolyse aufhebt: d. h. 0,5 mg Cholesterin in alkoholischer Lösung hemmt vollständig die hämolytische Wirkung einer Dosis von 0,1 mg Giftes, während die Controlprobe mit entsprechendem Alkoholzusatz etwaige Schutzwirkung des Alkohols ausschliesst (s. Tabelle 5).

Tabelle 5.

1 ccm 5 proc. Hundeblut + 1 ccm 0,1 prom. Habugift*).

Mengen der A. und B.	Hämolyse	
	A. 0,5 proc. Cholestearin in 96 proc. Alkohol	B. 96 proc. Alkohol
0,1 ccm	0	complet
0,09 „	Spur	„
0,07 „	wenig	„
0,05 „	mässig	„
0,03 „	stark	„
0,02 „	fast complet	„
0,01 „	complet	„

*) Die gerade zur completen Lösung nothwendige Giftmenge beträgt 0,7 ccm 0,1 prom. Lösung.

1) Ransom, Saponin und sein Gegengift. Deutsche med. Wochenschr. 1901.

2) Kyes und Sachs, Zur Kenntniss der cobragiftactivirenden Substanzen. Berliner klin. Wochenschrift. No. 2—4. 1903.

Digitized by Google

Ich versuchte nun durch Behandlung des Habugiftes mit Cholesterin den hämolytischen Componenten zu entfernen. Dies geschah auf zweierlei Weise: 1. indem ich die Giftlösung mit cholesterinhaltigem Aether mehrere Stunden lang vermittelst eines Schüttelapparates stark schüttelte; 2. indem ich der Giftlösung fein zerriebenes Cholesterin hinzufügte, lange Zeit schüttelte und endlich das in der Flüssigkeit ungelöst bleibende Cholesterin durch Filtriren oder Ausschütteln mit Aether entfernte. Die derart behandelten Giftlösungen zeigten indess keine Abnahme der hämolytischen Kraft. Daraus folgt, dass die Art der Hemmung durch Cholesterin bei dem Habugift eine von Grund aus verschiedene ist, wie bei der Saponinhämolyse, dass nämlich das Cholesterin nicht durch Bindung des Habugiftes selbst, sondern vermuthlich durch Ablenkung der im Hundeserum wirksamen Complemente die Hämolyse verhindert.

Einwirkungen der Hitze auf das Habugift.

Dass der entzündungserregende Bestandtheil des Schlangengiftes durch Einwirkung der Hitze leichter zerstört wird, als das Neurotoxin, wurde schon durch eingehende Untersuchungen mehrerer Forscher festgestellt, besonders von Mitchell und Reichert[1]), Calmette[2]), Phisalix und Bertrand[3]), Flexner und Noguchi[4]) und schliesslich Lamb[5]). Phisalix und Bertrand fanden, dass das Gift der Kreuzotter, 15 Minuten lang 75° C ausgesetzt, die tödtliche Wirkung auf die Versuchsthiere vollkommen verliert. Nach Flexner und Noguchi büsst die 30 Minuten auf 75° gebrachte Crotalusgiftlösung die hämorrhagische sowie die agglutinirende Wirkung vollständig ein, es bleibt jedoch das Neurotoxin und Hämolysin unbeschädigt darin. Beim Habugifte machte ich auch die Erfahrung, dass das Hämorrhagin eine ziemlich thermolabile Substanz ist. Bei Erhitzung scheiden sich aus der Giftlösung wechselnde Mengen Coagula aus, je nach der Temperatur. Die Coagula sind ungiftig, das klare Filtrat je nach Dauer und Grad der vorangegangenen Erhitzung im Vergleich zum Rohgift abgeschwächt. War die 1 proc.

---

1) Weir Mitchell and Reichert, Researches upon the venom of poisonous serpents. Smithsonian contribution to knowledge. Washington. 1886.

2) Calmette, Au sujet de l'atténuation des venins par le chauffage et de l'immunisation des animaux contre l'envenimation. Compt. rend. de la Soc. de Biologie. 1894. Mars. — Calmette, Sur le venin des serpents et sur l'emploi du sérum antivenimeux dans la thérapeutique des morsures venimeuses chez l'homme et chez les animaux. Annal. de l'Inst. Pasteur. T. X. No. 3. 1897. — Calmette, Les sérums antivenimeux polyvalents. Mesure de leur activité. Compt. rend. de l'académie des sciences. T. 138. 1904. Mai.

3) Phisalix et Bertrand, Recherches expérimentales sur le venin de vipère. Atténuation par la chaleur et vaccination contre ce venin. Arch. de physiol. 5. Ser. VI. 1894.

4) Flexner and Noguchi, The constitution of snake venom and snake sera. University of Pennsylvania med. Bulletin. 1902.

5) Lamb, Snake-venom; their physiological action and antidote. Glasgow med. Journal. 1903. Feb.

Digitized by Google

Giftlösung 15 Minuten lang auf 73° erhitzt worden, so ruft die Injection des Filtrates gar keine localen hämorrhagischen Erscheinungen hervor, dagegen zeigt sich das hämolytische Vermögen ungeschwächt, und auch die das Centralnervensystem lähmende Eigenschaft bleibt erhalten; denn Mäuse, deren Blut durch Habugift nicht angegriffen wird, werden durch das modificirte, von Hämorrhagin befreite Gift, wenn auch erst durch eine ca. 27 mal grössere Dosis als durch Rohgift in 6—15 Stunden getödtet.

Im Gegensatz zum Hämorrhagin ist das Hämolysin ziemlich thermostabil. Die Giftlösung verliert durch $^1/_4$ stündiges Erwärmen auf 80° nur ca. 33 pCt. der hämolytischen Kraft; auf 85° ca. 50 pCt.; auf 90° ca. 66 pCt. Wenn die Giftlösung aber auf 90° eine halbe Stunde erhitzt wird, verliert sie ihre hämolytische Wirksamkeit beinahe vollständig.

Chemische Beeinflussung des Habugiftes.

Gegen Säuren ist das Habugift sehr empfindlich. Eine Giftlösung, die mit 1 pCt. Eisessig versetzt, 24 Stunden im Thermostat bei 37° gehalten worden ist, hat ihre hämorrhagische Wirkung vollständig verloren; das gleiche gilt von Milchsäure; Salzsäure wirkt noch viel stärker, es genügt eine ganz schwache Ansäuerung der Giftlösung mit Salzsäure, um schon bei Zimmertemperatur und bereits nach 15—20 Minuten das Gift zu zerstören. Durch Eisenchloridlösung werden die giftigen Stoffe bei Gegenwart von essigsaurem Natron in der Kälte vollständig ausgeschieden und unwirksam gemacht. Auch durch Schwefelwasserstoff wird ein starker Niederschlag in der Giftlösung erzeugt, nach dessen Entfernung die von Schwefelwasserstoff durch Luftdurchleiten befreite schwach gelbliche Lösung ihre Giftigkeit zum grössten Theil eingebüsst hat. — Aceton scheidet aus der Giftlösung alle wirksamen Bestandtheile aus, der entstandene gelblich-weisse Niederschlag ist in Wasser schwer, in verdünnten Alkalien leicht löslich und hat, wenn das Aceton nicht lange Zeit eingewirkt hatte, an Wirksamkeit im Vergleich zum nativen Gifte nichts eingebüsst; dagegen hat das Filtrat keine giftige Wirkung. — Schütteln der Giftlösung mit Aether oder Toluol ist auf ihre Wirksamkeit ohne Einfluss, wird die Giftlösung aber mit Petroleumäther oder mit Schwefelkohlenstoff 5—10 Minuten lang stark geschüttelt, so entsteht eine dicke weisse Emulsion; die durch Centrifugiren von ihr gewonnene klare Lösung hat an Wirksamkeit nichts verloren, so dass nur unwirksame Stoffe durch die Behandlung mit Petroleumäther oder durch Schwefelkohlenstoff entfernt worden sind (vergl. Tab. 6 und 7); für Reinigungszwecke kann diese Methode daher von Wichtigkeit sein, wobei ich jedoch bemerke, dass die wiederholte Behandlung mit Schwefelkohlenstoff die Giftlösung abzuschwächen scheint. Wird die mit Petroleumäther gereinigte Giftlösung, welche ganz genau wie die originale wirkt, im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet, so ist der Rückstand weniger wirksam, als das Rohmaterial, während das Rohgift, in Wasser gelöst und gleicherweise getrocknet, keine nachweisbare Verminderung der Wirk-

Digitized by Google

Tabelle 6.

Thierarten	Körpergewicht g	Mengen des mit Petroläther einmal behandelten Giftes	Mengen des mit Petroläther zweimal behandelten Giftes	Mengen des mit CS_2 dreimal behandelten Giftes	Ausgang	Bemerkungen
Maus	—	0,6 ccm 2 prom.	—	—	nach 2 Std. gestorben	starke Hämorrhagie
„	—	0,3 „ 1 prom.	—	—	nach 22 Std. gestorben	do.
„	—	—	0,3 ccm 1 prom.	—	nach 4 Std. 45 Min. gestorben	do.
„	15,9	—	—	0,3 ccm 1 prom.	nach 18 Std. gestorben	do.
„	16,0	—	—	0,35 „ „	nach 23 Std. gestorben	do.

Tabelle 7.

1 ccm 5 proc. defibrinirtes Hundeblut.

Mengen des Habugiftes	Hämolyse	
	Natives	Die mit CS_2 dreimal behandelte Giftlösung*)
1 ccm 0,1 prom.	—	complet
0,7 „ „	—	„
0,4 „ „	—	„
0,2 „ „	complet	fast complet
1 „ 0,01 prom.	fast complet	stark
0,8 „ „	—	„
0,6 „ „	mässig	mässig
0,4 „ „	„	wenig
0,2 „ „	Spur	Spur
0,1 „ „	0	0

*) Vor den Versuchen wurde der Schwefelkohlenstoff aus der Giftlösung vollständig entfernt.

samkeit zeigt. Es scheint mir daher, dass beim Einengen der Giftlösung im Exsiccator gereinigtes Gift an Wirksamkeit verliert, wie dies auch beim Ophiotoxin[1]) der Fall ist.

Durch kräftiges, etwa 10 Minuten langes Schütteln der Giftlösung mit dem gleichen Volum Chloroform entsteht eine Emulsion, die sich durch Centrifugiren in eine klare, wässerige Oberschicht und einen weissen, dickrahmartigen Bodensatz trennen lässt; wird die abgehobene klare wässerige Schicht von Neuem mit Chloroform geschüttelt, wiederum von der entstandenen Emulsion abgehoben und noch zum dritten und vierten Male so behandelt, so erweist sie sich nun ganz frei von Hämorrhagin, zeigt aber zugleich die hämolytische Kraft wie das Ausgangsmaterial. Selbstverständlich muss für die Prüfung jede Spur Chloroform vorher

1) Faust, Die thierischen Gifte. 1906.

Digitized by Google

von der Lösung durch Luftdurchleiten entfernt worden sein. Das zur Schüttelung zu benutzende Chloroform muss völlig säurefrei sein. Von der in der beschriebenen Weise mit Chloroform behandelten 1 proc. Giftlösung tödten 0,3 ccm eine Maus von ca. 20 g in 7—18 Stunden, während nach einer geringeren Dosis die Thiere lange Zeit am Leben bleiben. Es entspricht dies also etwa der zehnfachen tödtlichen Minimaldosis des unveränderten Giftes. Da von der bei 73° 15 Minuten lang erhitzten und so ebenfalls von Hämorrhagin befreiten Giftlösung, wie oben erwähnt, das circa 27fache der normalen Minimaldosis zur Tödtung einer Maus erforderlich war, so ergiebt sich als wahrscheinlicher Schluss, dass durch die Erhitzung auch ein Theil des Neurotoxins zerstört worden war, während dieses vom Chloroform nicht nachweisbar verändert worden ist.

Das Hämorrhagin in wirksamer Form aus der Chloroformemulsion wieder zu gewinnen, ist mir nicht gelungen. Wird die Emulsion durch wiederholtes Schütteln mit 0,7 proc. Kochsalzlösung und Centrifugiren von anhaftendem Hämolysin und Neurotoxin befreit, die Emulsion durch Zusatz von dem gleichen Volum Petroleumäther gesprengt und die klare Chloroformpetrolätherlösung abgehoben, so bleibt eine weisse coagulirte Masse zurück, die in Wasser und in Säuren unlöslich, in verdünnten Alkalien wenig, in concentrirten leicht löslich ist. Diese Masse übt keine hämorrhagische Wirkung aus, wenn sie aufgeschwemmt in physiologischer Kochsalzlösung den Thieren injicirt wird; auch der Zusatz von Lecithin oder auch von Alkalien ist nicht im Stande, sie wirksam zu machen. Wahrscheinlich sind, wie sich weiter unten ergeben wird, durch die Chloroformbehandlung nur an sich ungiftige Stoffe aus der Giftlösung entfernt worden, das Hämorrhagin aber in einer entgifteten Form in Lösung geblieben.

Ich habe ferner festgestellt, dass die oben genannte Methode auch auf das Gift einer anderen überall in Japan vorkommenden Viperart anwendbar ist, deren Gift grösstentheils ebenfalls aus Hämorrhagin besteht, nämlich der Viper Trigonocephalus Blomhofii. Eine minimal letale Dosis dieses Vipergiftes beträgt für die Maus ca. 0,5 mg subcutan eingespritzt; aber selbst die 17 fache Menge des mit Chloroform behandelten Giftes rief keine Spur von Hämorrhagie mehr hervor. Ich glaube daraus schliessen zu dürfen, dass diese Chloroformmethode auch für andere Hämorrhagie erzeugende Schlangengifte, wie Crotalus-, Moccassin-, Kreuzotter- und Duboiagift verwendbar sein wird.

Durch Trypsinverdauung wird das Habuhämorrhagin unwirksam. Wenn man der schwach alkalisch gemachten Giftlösung $^1/_6$ Gewichtstheil des genommenen Giftes Trypsin[1]) nebst einer kleinen Menge Toluol hinzufügt und dies unter häufiger Schüttelung 24 Stunden lang im Brutschrank bei 37° stehen lässt, so wird das Hämorrhagin ganz zerstört. Eine Menge dieser digerirten Lösung, welche der fünfzehnfachen minimalen letalen Dosis des nativen Giftes entspricht, vermag nicht eine Maus zu tödten.

Wenn das Hämorrhagin des Crotalusgiftes, wie Flexner und

1) Das angewandte Trypsin wurde von Dr. Grübler, Leipzig, bezogen.

Digitized by Google

Noguchi[1]) meinen, gegen die Endothelien der Wand der Capillaren und der kleinen Venen als ein specifisches Cytolysin wirkt, und wenn diese Annahme auch für das Habuhämorrhagin gilt, so liegt es nahe zu prüfen, ob das Hämorrhagin durch Behandlung mit dem Gefässendothel aus der Giftlösung entfernt werden kann, wobei Letzteres vielleicht das Gift bindet. Zu diesem Zwecke wurde von mir eine Aorta und gefässreiche Organe frisch getödteter Säugethiere benützt. Ein Stück von der Aorta und von der Milz des Hundes, sowie ein Stück vom Mesenterium der Katze wurden mit Kochsalzlösung wiederholt gewaschen, fein geschnitten, dann mit toluolhaltiger Habugiftlösung einzeln gemischt und zerrieben. Nachdem diese Mischungen 1—1½ Stunden lang bei 37° im Brutschranke standen, wurden sie 24 Stunden in der Eiskammer aufbewahrt, dann durch Tücher oder Glaswolle filtrirt, und die so gewonnenen Filtrate an Mäusen geprüft. Die Filtrate erwiesen sich aber als wirksam.

Immunisirungs- und serotherapeutische Versuche mit Habugift.

Die Thatsache, dass sich, im Gegensatze zu hauptsächlich Neurotoxin enthaltenden Schlangengiften, eine Immunität dem entzündungserregenden Schlangengifte gegenüber schwer erzielen lässt, ist durch die Untersuchungen von Mc Farland[2]) und Anderen bekannt. Nach dem genannten Autor, Lamb[3]), Rogers[4]) und Flexner und Noguchi[5]) ist das Sérum antivénimeux von Calmette dem Hämorrhagin gegenüber ganz wirkungslos. Da die subcutane Anwendung des local wirkenden Schlangengiftes immer ausgedehnte, schwer heilbare Nekrosen der betreffenden Gewebe verursacht, und eine weitere Injection in Folge dessen unmöglich wird, richteten Flexner und Noguchi[6]) ihr Bestreben dahin, mit dem Toxoid des Crotalusgiftes Thiere zu immunisiren; in der That gelang es ihnen, durch Anwendung des mit Salzsäure und Jodtrichlorid modificirten Crotalusgiftes Immunität zu erzielen.

Seit Kurzem wird ein Habu-Antiserum aus dem Institute für Infectionskrankheiten in Tokio in den Handel gebracht. Nach den beigefügten Gebrauchsanweisungen wird beim Schlangenbiss empfohlen, 40 ccm dieses Serums auf einmal, oder nöthigenfalls die gleiche Menge wiederholt zu injiciren. Mit welchen Methoden dieses Heilserum hergestellt wurde, ist mir zur Zeit unbekannt. In Anbetracht dessen, dass

---

1) Flexner and Noguchi, The constitution of snake venom and snake sera. The University of Pennsylvania medical Bulletin. 1902. Nov.

2) Mc Farland, Some investigations upon antivenene. The Journal of the American. med. Assoc. 1901. Dec.

3) Lamb, Snake venom; their physiological action and antidote. Glasgow med. Journal. 1903.

4) Rogers, The physiological action and antidotes of snake venoms with a practical method of treatment of snake bites. The Lancet. 1904. Feb.

5) Flexner and Noguchi, The constitution of snake venom and snake sera. The University of Pennsylvania medical Bulletin. 1902. Nov.

6) Flexner and Noguchi, Upon the production and properties of anti-crotalus venin. The Journal of medical Research. Vol. XI. No. 2. 1904. May.

Digitized by Google

grosse Mengen dieses Serums jetzt käuflich sind, ist es sehr wahrscheinlich, dass dasselbe von grösseren Thieren, wie Pferden oder Eseln stammt. Da ich dieses antitoxische Serum bekommen habe, hatte ich Gelegenheit, dessen Wirksamkeit zu prüfen.

Tabelle 8.

Das Habu-Antiserum aus dem Institute für Infectionskrankheiten in Tokio.

Thierarten	Körpergewicht in g	Mengen des Habugiftes	Mengen des Antiserumzusatzes in ccm	Ausgang	Zeitdauer von der Injection bis zum Tode	Bemerkungen
Maus	14,5	0,3 ccm 1 proc. = 10 m. l. D.	0,4	todt	2 Std. 55 Min.	Krämpfe; mässige Hämorrhagie
„	13,2	do.	0,35	„	3 „ 45 „	do.
„	16,2	do.	0,3	„	4 „ 35 „	Krämpfe; ziemlich starke Hämorrhagie
„	11,2	do.	0,25	„	1 „ 20 „	leichte Hämorrhagie
„	13.8	0,15 ccm 1 proc. = 5 m. l. D.	0.8	„	3 „ 5 „	Krämpfe; keine Hämorrhagie
„	14,4	do.	0,7	„	8 „ 20 „	do.
„	16,0	do.	0.6	„	5 „ 24 „	do.
„	15,1	do.	0,5	„	8 Std.	do.
„	12,2	do.	0,4	„	1 Std. 10 Min.	do.
„	15,5	do.	0,33	„	nach 7 Std. lebte das Thier noch; nach 21 Std. todt gefunden	leichte Krämpfe; keine Hämorrhagie
„	17,3	do.	0,32	bleibt am Leben	—	—
„	11,7	do.	0,31	todt	nach 6 Std. lebte das Thier noch; nach 20 Std. todt gefunden	leichte Hämorrhagie
„	15,2	do.	0,3	„	2 Std.	do.
„	18,0	do.	0,3	„	nach 6 Std. lebte das Thier noch; nach 20 Std. todt gefunden	do.
„	12,2	do.	0,29	„	nach 9 Std. lebte das Thier noch; nach 20 Std. todt gefunden	do.
„	16,1	do.	0,28	„	do.	mässige Hämorrhagie
„	16,3	do.	0,27	„	29 Std.	do.
„	16,9	do.	0,25	„	28 „	do.
„	17,4	do.	0,2	„	6 Std. 45 Min.	do.
„	17,0	do.	0,1	„	2 „ 35 „	starke Hämorrhagie
„	18,8	—	0,8	„	4 Std.	Bald nach der Injection starke Krämpfe; nach 20 Min. Seitenlage und Schwimmbewegungen
„	16,8	—	0,5	bleibt am Leben	—	starkes Zittern
„	16,8	—	0,4	„	—	„
„	16,0	—	0,4	„	—	„
„	16,0	—	0,2	„	—	—

Digitized by Google

Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, war seine Schutzkraft zur Zeit der Untersuchung[1]) nur gering. Sie äusserte sich bei Mäusen, die eine Mischung von Gift und diesem Serum unter die Haut bekommen hatten darin, dass die charakteristischen Hämorrhagien in geringerem Ausmaasse oder gar nicht auftraten. Doch gelang es unter zwanzig Thieren nur eines auf diese Weise am Leben zu erhalten. Nach grösseren Gaben von Serum gingen die Mäuse unter Krämpfen zu Grunde, was auf den Carbolgehalt des Antiserums zurückzuführen ist.

Im Folgenden will ich über meine eigenen Immunisirungsversuche berichten.

I. Immunisirung mit dem durch Chloroform abgeschwächten Gift.

Ein Kaninchen vom Anfangsgewicht 1970 g erhielt im Laufe von 147 Tagen subcutan 1,675 g Habugift, dessen Hämorrhagin durch wechselnd langes Schütteln mit Chloroform vernichtet, bezw. abgeschwächt war (s. Versuch 4).

Versuch 4.

Kaninchen von 1970 g. Subcutan.

Datum 1906	Körpergewicht	Mengen des Habugiftes	Die Giftlösung wurde mit Chloroform:
8. März	1970	0,5 ccm 1 proc. = 5 mg	je 10 Min. lang 3mal geschüttelt
16. „		1,0 „ „ = 10 „	do.
23. „		1,5 „ „ = 15 „ [2])	je 10 Min. lang 2mal geschüttelt
31. „		2,0 „ „ = 20 „	je 10 Min. lang 3mal geschüttelt
Während der Ferien wurde die Injection unterbrochen.			
12. Mai	2240	2,0 ccm 1 proc. = 20 mg	je 10 Min. lang 3mal geschüttelt
17. „		2,5 „ „ = 25 „	do.
21. „	2200	4,0 „ „ = 40 „	do.
25. „	2170	5,0 „ „ = 50 „	do.
29. „	2200	6,0 „ „ = 60 „	do.
6. Juni	2100	4,0 „ 2 proc. = 80 „ [2])	do.
Nach der Injection trat ein starkes hämorrhagisches Infiltrat der Bauchgegend ein, welches später nach aussen durchgebrochen ist.			
13. Juni		5,0 ccm 2 proc. = 100 mg [2])	je 10 Min. lang 4mal geschüttelt
18. „	1900	13,0 „ 1 proc. = 130 „	je 10 Min. lang 3mal geschüttelt
25. „		Aus der rechten A. carotis etwas Blut entnommen	

1) Da dieses Heilserum, wie auf dem Zettel der Flasche ersichtlich, am 9. December 1905 versiegelt ward, von mir am 25.—27. Juni dieses Jahres, also erst nach fast 7 Monaten, geprüft wurde, ist es wohl denkbar, dass dasselbe etwas an Wirksamkeit verloren hatte.

2) Die mit Chloroform 2mal geschüttelte 1 proc. Giftlösung und die 2—4mal geschüttelte 2 proc. enthalten noch einen Theil Hämorrhagin.

Digitized by Google

Datum 1906	Körpergewicht	Mengen des Habugiftes	Die Giftlösung wurde mit Chloroform:
1. Juli	1950	16,0 ccm 1 proc. = 160 mg	je 10 Min. lang 3mal geschüttelt
7. „		20,0 „ „ = 200 „ [1])	je 10 Min. lang 2mal geschüttelt
15. „	2050	23,0 „ „ = 230 „ [1])	do.
22. „		12,5 „ 2 proc. = 250 „ [1])	je 5 Min. lang 3mal geschüttelt
1. Aug.		14,0 „ „ = 280 „ [1])	do.
11. „	2030	Aus der linken A. carotis etwas Blut entnommen	
13. „		16,0 ccm 2 proc. = 320 mg [1])	je 3 Min. lang 2mal geschüttelt

5 Stunden 30 Min. nach der Injection starb das Thier (Hämorrhaginwirkung).

0,75 ccm des am 25. Juni entnommenen Serums — bis dahin waren 0,555 g Gift eingespritzt — haben die 4 m. l. D. für Mäuse vollständig unwirksam gemacht, sobald das Serum vor der Injection zur Giftlösung zugesetzt wurde. Nachdem das Kaninchen 1,675 g Gift erhalten hatte, vermochten 0,6 ccm Serum die zehnfache min. let. Dosis für eine Maus zu neutralisiren (s. Tab. 9), und 0,4 ccm konnten eine Maus, die 30 Minuten früher eine 3,3fache min. let. Dosis bekommen hatte, vom Tode retten (s. Tab. 10). Bei der Mischung dieses Immunserums mit der Habugiftlösung trat sofort starke Präcipitation auf. Gegen Trigonocephalusgift, dessen Hauptbestandtheil ebenfalls ein

Tabelle 9.

Versuch mit dem am 11. August entnommenen Serum. 15—25 Minuten vor der Injection wurde die Giftlösung mit dem Serum gemischt.

Thierarten	Körpergewicht in g	Menge des Habugiftes	Menge des Serums in ccm	Ausgang	Zeitdauer von der Injection bis zum Tode	Bemerkungen
Maus	17,3	0,3 ccm 1 proc. = 10 m. l. D.	0,1	todt	2 Std. 20 Min.	starke Hämorrhagie
„	17,2	do.	0,3	„	3 „ 5 „	do.
„	14,7	do.	0,35	„	2 „	mässige Hämorrhagie
„	18,1	do.	0,4	„	2 „	leichte Hämorrhagie
„	18,8	do.	0,45	„	nach 2 Std. 5 Min. lebte das Thier noch; nach 17 Std. todt gefunden	mässige Hämorrhagie
„	21,7	do.	0,5	„	27 Std.	do.
„	20,1	do.	0,55	„	nach 5 Std. lebte es noch; nach 20 Std. todt gefunden	leichte Hämorrhagie
„	17,3	do.	0,6	bleibt leben	—	keine Hämorrhagie

1) Die mit Chloroform 2mal geschüttelte 1 proc. Giftlösung und die 2—4mal geschüttelte 2 proc. enthalten noch einen Theil Hämorrhagin.

Digitized by Google

Tabelle 10.

Versuch mit dem am 11. August entnommenen Serum.

Thierarten	Körpergewicht in g	Mengen des Habugiftes	Menge des Serums in ccm	Zeitdauer von der Giftinjection bis zur Seruminjection	Ausgang	Zeitdauer von der Giftinjection bis zum Tode.
Maus	17,1	0,1 ccm 1 proc. = 3,3 m. l. D.	0,4	15 Minuten	bleibt leben	—
„	18,0	do.	0.4	30 „	do.	—
„	15,7	do.	0,4	1 Stunde	todt	nach 1 Std. 40 Min. war das Thier am Leben; nach 16 Std. schon todt gefunden

Tabelle 11.

Versuch mit dem am 11. August entnommenen Serum. Nach der Mischung des Serums und der Giftlösung habe ich 10—20 Minuten später Injectionen vorgenommen.

Thierarten	Körpergewicht in g	Mengen des Viperngiftes	Menge des Serums in ccm	Ausgang	Zeitdauer von der Injection bis zum Tode.	Bemerkungen
Maus	17,5	0,5 ccm 1 proc. = 10 m. l. D.	0,4	todt	2 Stunden	starke Hämorrhagie
„	18,1	0,25 ccm 1 proc. = 5 m. l. D.	0,4	„	noch 2 Std. 10 Min. blieb das Thier am Leben; nach 17 Std. todt gefunden	do.

Hämorrhagin ist, erwies sich das Habuserum im Mäuseversuch als unwirksam (Tab. 11). Auch die Präcipitatbildung bleibt hier vollständig aus[1]).

II. Immunisirung mit dem durch Chloroform vom Hämorrhagin vollständig befreiten Gifte.

Zum Zwecke der Immunisirung wurde ausschliesslich die je zehn Minuten lang dreimal mit erneuertem Chloroform geschüttelte 1 proc. Giftlösung angewendet. Das so modificirte Gift wurde einem Kaninchen von 3620 g alle vier bis sieben Tage subcutan eingeführt, mit 6 mg begonnen, und dann allmälig auf 200 mg gestiegen, so dass im Verlaufe von 58 Tagen 980 mg Gift gegeben wurden. Acht Tage nach der letzten Injection wurde Blut entnommen, und die antitoxische Wirkung dieses Serums wie im vorigen Versuch geprüft[2]).

1) Es wurde durch Controllversuche bewiesen, dass normales Kaninchenserum mit der Habugiftlösung keinen Niederschlag erzeugt, und dass dasselbe diesem Gift gegenüber keine Schutzwirkung besitzt.

2) Bei der Mischung im Reagensglas trat regelmässig starker Niederschlag ein.

Digitized by Google

Tabelle 12.

Thierarten	Körpergewicht in g	Mengen des Habugiftes	Mengen des Serums in ccm	Ausgang	Zeitdauer von der Injection bis zum Tode	Bemerkungen
Maus	19.1	0,12 ccm 1 proc. = 4 m. l. D.	0,8	bleibt leben	—	nach 48 Std. durch Aethernarkose getödtet; keine Hämorrhagie
„	18,5	do.	0,7	„	—	keine Hämorrhagie
„	19,0	do.	0,6	„	—	do.
„	22,8	do.	0,5	„	—	do.
„	17,9	do.	0,4	„	—	nach 48 Std. durch Aethernarkose getödtet; eine Spur Hämorrhagie
„	18,9	do.	0,3	„	—	nach 48 Std. durch Aethernarkose getödtet; leichte Hämorrhagie
„	19,1	do.	0,2	todt	nach 6 Std. 30 Min. hochgradiger Verfall; nach 21 Std. todt gefunden	mässige Hämorrhagie
„	20,4	do.	0,12	„	6 Std. 30 Min.	starke Hämorrhagie

Tabelle 13.

Thierarten	Körpergewicht in g	Mengen des Habugiftes	Mengen des Serums in ccm	Zeitdauer von der Giftinjection bis zur Seruminjection	Ausgang	Zeitdauer von der Giftinjection bis zum Tode
Maus	22,1	0,1 ccm 1 proc. = 3,3 m. l. D.	0,7	45 Minuten	bleibt leben	—
„	13,9	do.	1,15	1 Stunde	todt	nach 16 Std. todt gefunden

Wie aus den Tabellen 12 und 13 ersichtlich ist, haben 0,5 ccm dieses Serums 0,12 ccm 1 proc. Habugiftlösung (die 4fache minimale letale Dosis für eine Maus) vollständig neutralisirt, die Maus, welcher eine Mischung von 0,3 ccm Serum und von 4facher minimaler letaler Dosis Giftes injicirt wurde, ist am Leben geblieben, hatte aber eine leichte Hämorrhagie; eine andere Maus, welche vor 45 Minuten mit der 3,3fachen minimalen letalen Dosis Giftes vergiftet wurde, ist durch 0,7 ccm Serum vom Tode gerettet worden. Aus der Thatsache, dass das durch die Behandlung mit Chloroform der hämorrhagischen Wirkung vollständig beraubte Gift doch die Fähigkeit hat, Antihämorrhagin zu erzeugen, ergiebt sich, dass die „haptophore Gruppe“ des Hämorrhagins oder wenigstens ein Theil derselben in einer derartig modificirten Giftlösung unbeschädigt bleibt.

Digitized by Google

III. Immunisirung mit dem nativen Gifte per anum.

Einem Kaninchen von 3650 g Körpergewicht wurde das im Wasser gelöste rohe Gift mit Hülfe einer weichen Sonde in den Dickdarm eingespritzt. Die Anfangsgabe betrug ungefähr 4,5 mg, und weiter wurden aufsteigende Dosen alle vier bis sieben Tage gegeben bis zu einer einmaligen Dosis von 300 mg. Diese Behandlung erstreckte sich auf rund 44 Tage; das Thier hat in diesem Zeitraume im Ganzen 2,2344 g Gift bekommen. Vier Tage nach der letzten Injection wurde eine gewisse Menge Blutes entnommen; das Serum wurde wie in den vorigen Versuchen geprüft, auch hier war die Präcipitation nachweisbar. Wie aus Tabelle 14 hervorgeht, vermögen 0,8 ccm dieses Serums die 2fache minimale letale Dosis Giftes ganz unwirksam zu machen. Die Thatsache, dass das Schlangengift vom Dickdarm aus resorbirt wird, und im Körper des Thieres Antitoxin erzeugt, ist theoretisch sehr interessant, während das Thier durch Einverleibung des Giftes per os keine Immunität erhält. Für praktische Zwecke ist diese Methode aber nicht zu empfehlen, weil man durch den Verbrauch verhältnissmässig grosser Mengen Giftes nur schwach wirkendes Antitoxin bekommt.

Tabelle 14.

Thierarten	Körpergewicht in g	Mengen des Habugiftes	Mengen des Serums in ccm	Ausgang	Zeitdauer von der Injection bis zum Tode	Bemerkungen
Maus	15,3	0,15 ccm 1 proc. = 5 m. l. D.	0,7	todt	5 Std. 25 Min.	starke Hämorrhagie
„	17,0	do.	0,4	„	2 „ 40 „	do.
„	15,6	do.	0,1	„	2 „ 25 „	do.
„	22,7	0,12 ccm 1 proc. = 4 m. l. D.	0,8	„	nach 7 Std. blieb das Thier noch am Leben; nach 21 Std. 30 Min. todt gefunden	mässige Hämorrhagie
„	22,1	0,09 ccm 1 proc. = 3 m. l. D.	0,5	bleibt leben	—	nach 25 Std. durch Aethernarkose getödtet; leichte Hämorrhagie
„	17,2	0,06 ccm 1 proc. = 2 m. l. D.	0,8	do.	—	nach 2 Tagen getödtet; keine Hämorrhagie
„	13,5	do.	0,7	do.	—	nach 2 Tagen getödtet; eine Spur Hämorrhagie
„	15,6	do.	0,6	do.	—	nach 2 Tagen getödtet; leichte Hämorrhagie

IV. Immunisirungsversuch mit dem rohen Gifte per os.

Mittelst der Magensonde wurde wässerige Giftlösung einem Kaninchen von 1600 g Körpergewicht wiederholt gegeben, wie gewöhnlich in steigenden Dosen. Nach 88 Tagen vermehrte sich sein Körpergewicht

Digitized by Google

bis zu circa 1920 g; bei der letzten Einverleibung nahm das Thier auf einmal eine Dosis von 0,6 g Gift ohne Schaden ein, welche genügt, ungefähr 32 Kaninchen vom gleichen Gewichte zu tödten, wenn sie subcutan eingespritzt wird; im genannten Zeitraum erhielt das Thier im Ganzen 5,25 g Gift. Neun Tage nach der letzten Gabe wurde eine Blutprobe entnommen. Das von diesem Thier gewonnene Serum vermochte Habugift in vitro weder für Mäuse zu neutralisiren noch zu präcipitiren. Am siebenten Tage nach der Blutentnahme wurden 36,8 mg Habugift (= 2 m. l. D.) unter die Rückenhaut dieses Kaninchens eingeführt; nach acht Stunden war das Unterhautzellgewebe der Bauchgegend von einer hochgradigen ödematösen Infiltration durchsetzt, und das Thier wurde am anderen Morgen todt gefunden; die Innenflächen der linken Herzkammer und des Magens waren mit spärlichen Ecchymosen versehen. Daraus ergiebt sich, dass die stomachale Einverleibung des local wirkenden Schlangengiftes weder zur activen Immunisirung des Thieres, noch zur Gewinnung des Heilserums geeignet ist; dies beruht höchst wahrscheinlich darauf, dass die sämmtlichen toxischen Bestandtheile des Habugiftes durch Verdauungsfermente vernichtet werden.

V. Immunisirung mit der durch Schwefelwasserstoffeinleitung abgeschwächten Giftlösung.

Man leite in die Giftlösung so lange Schwefelwasserstoff ein, bis weisse flockige Coagula reichlich ausgeschieden sind[1]). Aus dem Filtrat wird der gelöste Schwefelwasserstoff durch einen Strom von CO_2 oder Luft vollständig entfernt, dann folgt eine nochmalige Filtration. Das klare Filtrat kann man bei Zusatz einer kleinen Menge Chloroform im kühlen Zimmer lange Zeit aufbewahren. Mit dieser Lösung wurde ein Kaninchen von 2540 g Körpergewicht behandelt, welches im Verlaufe von 59 Tagen die Gesammtdosis von 1,07 g subcutan erhielt (s. Versuch 5). Neun Tage nach der letzten Injection folgte die Blutentnahme. Das Serum dieses Thieres, mit dem Habugift gemischt, bringt einen starken Niederschlag hervor, mit Viperngift nur spurweise Trübung. Während dieses Serum gegen das Viperngift unwirksam ist, neutralisiren 0,35 ccm desselben 0,15 ccm 1proc. Habugiftlösung (eine 5fache minimale letale Dosis für eine Maus) vollkommen (s. Tabelle 15).

Versuch 5.

Kaninchen von 2540 g Körpergewicht. Das mit Schwefelwasserstoff abgeschwächte Habugift. Subcutan.

Datum 1906	Körpergewicht in g	Mengen des Giftes
6. Juli	2540	1 ccm 5prom. = 5 mg
11. „		2 „ „ = 10 „

1) Je concentrirter die Giftlösung ist, desto länger muss man in dieselbe Schwefelwasserstoff einleiten.

Digitized by Google

Datum 1906	Körpergewicht in g	Mengen des Giftes
15. Juli	2650	3 ccm 5 prom. = 15 mg
19. „		4 „ „ = 20 „
23. „		5 „ „ = 25 „
28. „		7 „ „ = 35 „
1. August		4,5 „ 1 proc. = 45 „
6. „	2580	6 „ „ = 60 „
10. „		8,5 „ „ = 85 „
14. „		10 „ „ = 100 „
18. „		12 „ „ = 120 „
23. „	2700	15 „ „ = 150 „
28. „		18 „ „ = 180 „
2. September	2700	8,6 ccm 1 proc. + 6,7 „ 2 proc. = 220 „
11. „	2730	Aus der rechten A. carotis ext. eine gewisse Menge Blut entnommen

Tabelle 15.

15—25 Minuten nach der Mischung folgt die Injection.

Thierarten	Körpergewicht in g	Mengen des Habugiftes	Mengen des Viperngiftes	Mengen des Serums in ccm	Ausgang	Zeitdauer von der Injection bis zum Tode	Bemerkungen
Maus	17,6	0,15 ccm 1 proc. = 5 m. l. D.	—	0,7	lebt	—	nach 54 Std. getödtet; keine Hämorrhagie
„	17,5	„	—	0,6	„	—	do.
„	16,0	„	—	0,5	„	—	do.
„	13,6	„	—	0,4	„	—	do.
„	15,8	„	—	0,35	„	—	do.
„	17,7	„	—	0,3	todt	24 Std.	leichte Hämorrhagie
„	19,0	„	—	0,2	„	23 „	mässige Hämorrhagie
„	11,7	„	—	0,15	„	2 Std. 30 Min.	do.
„	19,7	—	0,15 ccm 1 proc. = 3 m. l. D.	0,8	„	nach 6 Std. lebte es noch; nach 21 Std. todt gefunden	starke Hämorrhagie
„	11,0	—	0,1 ccm 1 proc. = 2 m. l. D.	0,8	„	nach 2 Std. lebte es noch; nach 17 Std. todt gefunden	mässige Hämorrhagie

VI. Immunisirung mit der mit Eisessig digerirten Giftlösung.

Wie schon erwähnt, wird die hämorrhagie-erzeugende Fähigkeit des Habugiftes vollkommen vernichtet, wenn man eine Lösung von gleichen Mengen Gift und Eisessig 24 Stunden lang im Thermostaten bei 37° stehen lässt, und sie dann vor der Injection mit Natriumcarbonat genau neutralisirt. Die so behandelte Giftlösung hat sich zu Immunisirungs-

Digitized by Google

zwecken ausgezeichnet brauchbar erwiesen. Demnach scheint es, dass Eisessig Toxoidbildung in der Giftlösung verursacht. Wie aus Versuch 6 hervorgeht, hat ein Kaninchen von 1700 g Körpergewicht im Laufe von 77 Tagen circa 1,93 g Gift subcutan erhalten, wobei die Anfangsdosis 4,6 mg betrug und später sich bis zu 350 mg hob. Eine Woche vor der Blutentnahme hat die letzte Injection stattgefunden. Mit dem Habugifte bildet dieses Serum einen starken Niederschlag, mit dem Viperngifte keinen. Vorher in vitro mit einer 5fachen minimalen letalen Dosis Habugiftes (= 1,5 mg) gemischt, sind 0,2 ccm dieses Serums im Stande, eine Maus am Leben zu erhalten, während 0,3 ccm Serum nöthig sind, um das in gleicher Menge Giftes enthaltene Hämorrhagin vollkommen zu neutralisiren; dieses Serum besitzt auch gegen das Viperngift eine schwache Schutzkraft (s. Tabelle 16). Durch die nachträgliche Injection von 1 ccm Serum konnte ich eine Maus vor dem Tode behüten, welcher eine Stunde vorher eine 3,3fache minimale letale Dosis von Habugift subcutan eingespritzt worden war. Aber 5 ccm Serum waren nicht hinreichend, um ein Kaninchen von 1400 g, welchem eine Stunde vor der Seruminjection eine doppelte minimale letale Dosis subcutan eingeführt wurde, vom Tode zu retten (s. Tabelle 17).

Versuch 6.

Kaninchen von 1700 g Körpergewicht. Das mit Eisessig digerirte Gift subcutan.

Datum 1906	Körpergewicht in g	Mengen des Giftes			
27. Juni	1700	1,0 ccm	0,46 proc.	=	4,6 mg
1. Juli		1,5 „	0,5 proc.	=	7,5 „
5. „	1750	2,0 „	„	=	10,0 „
10. „		2,5 „	„	=	12,5 „
15. „	1900	3,0 „	„	=	15,0 „
19. „		2,5 „	1 proc.	=	25,0 „
23. „		3,5 „	„	=	35,0 „
31. „		5,5 „	„	=	55,0 „
4. August		7,0 „	„	=	70,0 „
8. „	1720	8,5 „	„	=	85,0 „
12. „		10,0 „	„	=	100,0 „
16. „	1820	12,0 „	„	=	120,0 „
22. „	1700	14,0 „	„	=	140,0 „
26. „	1800	17,0 „	„	=	170,0 „
30. „	1850	20,0 „	„	=	200,0 „
3. September	1890	5,0 ccm + 9,5 „	1 proc. 2 proc.	=	240,0 „
7. „	1820	14,5 ccm	2 proc.	=	290,0 „
11. „	1880	17,5 „	„	=	350,0 „
18. „	1800	Aus der rechten A. carotis ext. eine gewisse Menge Blut entnommen			

Digitized by Google

Tabelle 16.

Thierarten	Körpergewicht in g	Mengen des Habugiftes	Mengen des Viperngiftes	Mengen des Serums in ccm	Ausgang	Zeitdauer von der Injection bis zum Tode	Bemerkungen
Maus	20,8	0,15 ccm 1 proc. = 5 m. l. D.	—	0,5	lebt	—	nach 50 Std. getödtet; keine Hämorrhagie
„	21,1	do.	—	0,4	„	—	nach 55 Std. getödtet; keine Hämorrhagie
„	18,5	do.	—	0,3	„	—	do.
„	20,8	do.	—	0,2	„	—	nach 48 Std. getödtet; leichte Hämorrhagie
„	17,4	do.	—	0,15	todt	nach 7 Std. lebte es noch; nach 21 Std. todt gefunden	mässige Hämorrhagie
„	25,6	do.	—	0,12	„	nach 8 Std. lebte es noch; nach 22 Std. todt gefunden	do.
„	23,4	—	0,1 ccm 1 proc. = 2 m. l. D.	1,0	lebt	—	nach 52 Std. getödtet; leichte Hämorrhagie
„	17,2	—	do.	0,8	lebt	2 Std. 28 Min.	leichte Hämorrhagie

Tabelle 17.

Thierarten	Körpergewicht in g	Mengen des Habugiftes	Mengen des Serums in ccm	Zeitraum von der Giftinjection bis zur Serumeinspritzung	Ausgang	Zeitdauer von der Giftinjection bis zum Tode
Maus	21,9	0,1 ccm 1 proc. = 3 m. l. D.	1,0	1 Stunde	lebt	—
„	17,8	do.	0,8	1 „	todt	nach 8 Std. lebte das Thier noch; nach 22 Std. todt gefunden
Kaninchen	1400	2,8 ccm 1 proc. = 2 m. l. D.	5,0	1 „	„	nach 16 Std. todt gefunden

VII. Immunisirung mit dem erhitzten Gifte.

Zu diesem Versuche wurde das durch Erhitzung abgeschwächte, d. h. das nur einen Theil Hämorrhagin enthaltende Gift verwendet. Ein Kaninchen von 2750 g Körpergewicht wurde anfangs mit dem eine Viertelstunde lang auf 68° erhitzten, später mit dem auf 65°, 62° und schliesslich 59° erwärmten Gifte behandelt. Das Thier erhielt während 43 Tagen eine Gesammtmenge von 0,91 g (s. Versuch 7). Nach der letzten Injection zeigte sich eine ausgedehnte Nekrose an der Haut, an den Muskeln, sowie am Unterhautzellgewebe der Bauchgegend. Es empfiehlt sich deshalb, die Giftlösung keiner niedrigeren Temperatur als 62° auszusetzen. Neun Tage nach der letzten Einverleibung erfolgte

Digitized by Google

die Serumgewinnung. Wie gewöhnlich vorher gemischt, konnten 0,5 ccm Serum eine Dosis von 1,5 mg Habugift ganz neutralisiren, während 1,1 ccm Serum die schädliche Wirkung von 1,5 mg Viperngift nicht verhindern konnten (siehe Tabelle 18). Dieses Serum ruft ebenfalls in der Habugiftlösung einen Niederschlag hervor, nicht in der Viperngiftlösung.

Versuch 7.

Kaninchen von 2750 g Körpergewicht. Das erhitzte Habugift. Subcutan.

Datum 1906	Körpergewicht in g	Mengen des Giftes	Die Giftlösung wurde 15 Minuten lang erhitzt
31. Juli	2750	1 ccm 1 proc. = 10 mg	bei 68°
4. August		2 „ „ = 20 „	do.
8. „	2500	3 „ „ = 30 „	do.
12. „		4 „ „ = 40 „	do.
15. „	2530	5 „ „ = 50 „	bei 65°
21. „	2430	6 „ „ = 60 „	do.
25. „		8 „ „ = 80 „	do.
30. „	2370	10 „ „ = 100 „	bei 62°
3. September	2420	13 „ „ = 130 „	do.
7. „	2400	17 „ „ = 170 „	do.
11. „	2300	22 „ „ = 220 „	bei 59°
20. „	2200	Es entsteht ein ziemlich ausgedehnter Abscess in der Bauchgegend; aus der rechten A. carotis ext. eine gewisse Menge Blut entnommen	

Tabelle 18.

Thierarten	Körpergewicht in g	Mengen des Habugiftes	Mengen des Viperngiftes	Mengen des Serums in ccm	Ausgang	Zeitdauer von der Injection bis zum Tode	Bemerkungen
Maus	25,0	0,15 ccm 1 proc. = 5 m. l. D.	—	0,6	lebt	—	nach 53 Std. getödtet; keine Hämorrhagie
„	17,9	do.	—	0,5	„	—	do.
„	14,0	do.	—	0,4	„	—	nach 52 Std. getödtet; mässige Hämorrhagie
„	13,4	do.	—	0,35	todt	nach 16 Std. todt gefunden	mässige Hämorrhagie
„	15,2	do.	—	0,3	„	22 Std. 46 Min.	starke Hämorrhagie
„	18,7	do.	—	0,25	lebt	—	nach 48 Std. getödtet; mässige Hämorrhagie
„	11,5	do.	—	0,2	todt	nach 5 Std. todt gefunden	mässige Hämorrhagie
„	12,6	do.	—	0,15	„	do.	starke Hämorrhagie
„	25,4	—	0,15 ccm 1 proc. = 3 m. l. D.	1,1	„	23 Std.	do.
„	19,2	—	0,1 ccm 1 proc. = 2 m. l. D.	1,0	„	nach 21 Std. todt gefunden	do.
„	18,5	—	do.	0,8	lebt	—	nach 52 Std. getödtet; starke Hämorrhagie

Digitized by Google

Ich möchte hier darauf aufmerksam machen, dass das Blut der mit Habugift immunisirten Thiere im Allgemeinen langsamer gerinnt, als das normale.

Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung.

1. Im Habugifte findet sich als wesentlicher Bestandtheil ein Hämorrhagin, und ausserdem enthält das Gift Hämolysin, Agglutinin und eine geringe Menge Neurotoxin.

2. Bei subcutaner Anwendung verursacht das Gift regelmässig anfangs eine heftige, tiefgreifende Hämorrhagie an der Injectionsstelle und später eine ausgedehnte Nekrose, wenn das Versuchsthier lange Zeit am Leben bleibt. Bei intravenöser, sowie subcutaner Einverleibung ruft das Gift in verschiedenem Maasse Ecchymosen an den Eingeweiden der Warmblüter, d. h. am Endocardium, an der Magen- und Darmschleimhaut, an Lungen und am Mesenterium hervor.

3. Gegen Habu-Hämorrhagin ist die Schleimhaut, wie Conjunctiva, Magen- und Darmschleimhaut, ziemlich widerstandsfähig, wenn das Gift mit derselben direct in Berührung kommt.

4. Das Gift wirkt auf die motorischen Apparate des Warmblüter-, sowie des Kaltblüterherzens lähmend; in Folge dessen sinkt bei intravenöser Application an Warmblütern der Blutdruck bedeutend, wobei das vasomotorische Centrum und die peripheren Gefässe keine Lähmung zeigen.

5. Die directe Todesursache bei Warmblütern ist der Respirationsstillstand, welcher auf einer Lähmung des Respirationscentrums beruht. Bei hochgradiger Vergiftung kommt immer zuerst die Athmung ohne Auftreten von Convulsionen zum Stillstande, während das Herz noch fortschlägt. Die bei der Vergiftung mit Cobragift frühzeitig eintretende curareartige Lähmung der motorischen Endapparate kommt nie vor.

6. Nachdem die acuten Vergiftungserscheinungen abgelaufen sind, geht das Thier manchmal in Folge der parenchymatösen Nephritis zu Grunde.

7. Nur bei directer Injection in die Gehirnsubstanz oder in die Nervenscheide kann man Reizerscheinungen des Centralnervensystems constatiren.

8. Die minimale letale Dosis beträgt für eine Maus 0,3 mg und für ein Kaninchen 10—11 mg, subcutan applicirt.

9. Dieses Gift hat auf das Kaninchen-, Rinder- und Mäuseblut keine hämolytische, sondern eine schwache, agglutinirende Wirkung, während das Gift für das Menschen- und Katzenblut eine schwache hämolytische und agglutinirende Fähigkeit zeigt. Dagegen ist die hämolytische Kraft gegenüber dem Hundeblut sehr stark; dabei übt zugesetztes Cholesterin eine hemmende Wirkung aus. Die wiederholt gewaschenen roten Blutkörperchen des Hundes sind nur schwer oder garnicht löslich, sondern sie werden agglutinirt. Sowohl beim eigentlich gegen das Habu-Hämolysin unempfindlichen Blute, als auch bei den wiederholt gewaschenen Hundeblutkörperchen wird der hämolytische Amboceptor des Habugiftes durch gleichzeitige Einwirkung von Lecithin activirt.

Digitized by Google

10. Die auf 73° 15 Minuten lang erhitzte Giftlösung verliert total die hämorrhagische Kraft, während das Hämolysin ungeschädigt bleibt, und es scheint ein Theil des Neurotoxins zerstört worden zu sein. Wenn die Giftlösung bei 90° 30 Minuten erhitzt wird, wird das Hämolysin grösstentheils oder fast complet zerstört.

11. Man kann das Hämorrhagin in der Giftlösung vollkommen entgiften, indem man derselben Chloroform zusetzt und dann die Mischung stark schüttelt. Nach Entfernung der Chloroformemulsion zeigt es sich, dass im wässerigen Antheil der geschüttelten Giftlösung Hämolysin und Neurotoxin unbeschädigt sich vorfinden und Hämorrhagin als eine ungiftige Modification, als Toxoid, vorhanden ist. Auf gleiche Weise kann man aus dem Viperngift Hämorrhagin entfernen. Die Emulsion selbst hat keine hämorrhagische Kraft.

12. Aceton scheidet aus der Giftlösung alle wirksamen Bestandtheile aus. Der Niederschlag ist im Wasser schwer, dagegen in verdünnten Alkalien leicht löslich und hat nichts an Wirksamkeit verloren.

13. Wird die Giftlösung mit Petroläther oder Schwefelkohlenstoff stark geschüttelt, so entsteht eine dicke Emulsion, wie bei der Schüttelung mit Chloroform. Der wässerige Theil der mit Petroläther geschüttelten Giftlösung hat eine ganz gleiche Giftigkeit, wie die ursprüngliche Lösung. Auch bei der mit Schwefelkohlenstoff behandelten Giftlösung bleibt die Wirksamkeit die gleiche, wenn die Behandlung nicht zu lange fortgesetzt wurde.

14. Durch Einwirkung von Trypsin, Schwefelwasserstoff, Eisenchlorid und Säuren wird das Hämorrhagin leicht zerstört, besonders durch Salzsäure.

15. Das Kaninchen kann man durch per anum erfolgende Einführung des unveränderten Habugiftes immunisiren und so Antitoxin gewinnen, während mir dies durch Einführung des Giftes per os nicht gelang.

16. Mit dem entweder durch Chloroform oder Schwefelwasserstoff oder Eisessig, oder durch Erwärmen auf 60—68° modificirten Gifte lässt sich eine Immunität leicht erzielen; das dem so immunisierten Kaninchen entnommene Serum wirkt antitoxisch.

17. Das dem Habugifte gegenüber wirksame Antitoxin besitzt dem Viperngifte gegenüber gar keine oder nur eine geringe protective Kraft; solches Antiserum bildet mit dem Habugifte einen dichten Niederschlag, aber mit dem Viperngift keinen.

Eine vorläufige Mittheilung über diese Arbeit ist auf dem 15. internationalen medicinischen Congresse in Lissabon 1906 April gemacht worden.

Wien, September 1906.

Digitized by Google

IV.

Aus dem Laboratorium der inneren Abtheilung des städtischen Krankenhauses Altona.

Die Beziehungen des Glykokolls zur Harnsäure.

Von

Dr. med. **L. Hirschstein** (Hamburg).

(Mit 8 Curven im Text.)

Die in letzter Zeit von vielen Seiten in Angriff genommenen Bearbeitungen der Aminosäurenfrage haben im Wesentlichen nur eine Bestätigung der schon von Ignatowski[1]) erhobenen Befunde gebracht. Es fand sich in der Hauptsache nur eine Aminosäure, das Glykokoll und dieses vorzüglich bei drei pathologischen Zuständen, bei der Leukämie, bei der Pneumonie in der Krise und bei der Gicht. Während in den beiden erstgenannten Fällen regelmässig eine mehr oder minder bedeutende Glykokollausscheidung zu constatiren war, wurden auch Fälle von Gicht z. B. von Forssner[2]) gefunden, in denen dauernd Glykokoll vermisst wurde. Einen gewissen Fortschritt schienen die Untersuchungen von Embden und Reese[3]) zu bringen, die mit einer kleinen Modification der Ignatowski'schen Methode in jedem normalen Harn Glykokoll nachweisen konnten, ein Befund, der von Abderhalden-Schittenhelm[4]) bestätigt wurde. Wir kommen später eingehend auf diesen Punkt zurück.

Da die Harnsäure das einzige Bindeglied zwischen den drei genannten Krankheitszuständen bildet, da ferner nur Glykokoll und keine andere Aminosäure gefunden wurde, so musste sich der Gedanke aufdrängen, dass das Glykokoll in diesen Fällen kein Spaltproduct eines Eiweisskörpers, sondern der Harnsäure sei, um so mehr, wenn man in Betracht zieht, dass es schon im Jahre 1882 Horbaczewski[5]) gelungen ist, Harnsäure, wenn auch nur in geringen Mengen synthetisch durch Zusammenschmelzen von Glykokoll und Harnstoff darzustellen. Abder-

1) Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 42. S. 371.
2) Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 47. S. 15.
3) G. Embden u. H. Reese, Hoffm. Beitr. Bd. 7. S. 111.
4) Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 47. S. 338.
5) Monatsh. f. Chem. Bd. III. S. 796.

Digitized by Google

halden-Schittenhelm geben in der erwähnten Arbeit auch diesem Gedanken Ausdruck, ohne jedoch Beweise für diese Annahme zu erbringen.

Unsere, auf Anregung von Oberarzt Prof. Dr. Umber unternommenen Untersuchungen, die bereits vor dem Erscheinen der genannten Notiz von dem gleichen Gesichtspunkt aus in Angriff genommen waren, hatten folgende Ueberlegung zur Grundlage: Ist das Glykokoll wirklich ein Spaltproduct der Harnsäure, so musste es einmal möglich sein, durch Ueberschwemmung des Organismus mit Harnsäure bezw. Harnsäurebildnern experimentell eine Glykokollausscheidung im Harn hervorzurufen, andererseits mussten sich bei den genannten Krankheiten gesetzmässige Beziehungen zwischen Glykokoll- und Harnsäureausfuhr ergeben.

Der Durchführung dieser Idee stellte sich nur eine Schwierigkeit entgegen. Die Fischer-Bergell'sche Methode der Aminosäurenbestimmung mittels β-Naphtalinsulfochlorid, so vorzügliche Resultate sie auch liefert, ist keine quantitative, sondern nur eine qualitative Methode. Die Hoffnung, mit dem Neuberg-Manasse'schen Naphtylisocyanatverfahren bessere Resultate zu erzielen, hat sich uns, wie an anderer Stelle[1]) auseinandergesetzt wurde, nicht erfüllt. Immerhin, wenn in allen Fällen genau dieselbe Methodik angewandt, wenn sämmtliche in Betracht kommende Factoren durchaus gleich gehalten wurden, so mussten die gefundenen Mengen in bestimmter Beziehung zu dem wirklich vorhandenen Glykokoll stehen und als Vergleichswerthe, auf die es ja bei derartigen Untersuchungen allein ankommt, gewisse Schlüsse zulassen.

Bei der Bestimmung des Glykokolls habe ich mich im Allgemeinen an die ursprüngliche Ignatowski'sche Vorschrift gehalten. Auf ein Abdampfen im Vacuum habe ich, um die Methodik zu vereinfachen, verzichtet. Ich habe den Harn nach der üblichen Vorbehandlung mit Bleiacetat und nach der Ausschüttelung mit Aether bei saurer Reaction genau neutralisirt und auf dem Wasserbade stets auf dasselbe Volumen (von 400 ccm auf 100 ccm) eingeengt. Irgend welche Nachtheile habe ich bei dieser Abweichung von der ursprünglichen Vorschrift nicht constatiren können. Dann wurde jedes Mal mit 10 ccm Normalnatronlange alkalisirt und darauf geachtet, dass die Reaction während der stets neunstündigen Schüttelung mit dem Reagens dauernd schwach alkalisch blieb. Das einmal aus möglichst geringen Mengen heissen Wassers umkrystallisirte Reactionsproduct wurde dann auf die Waage gebracht und hieraus das Glykokoll berechnet. Da das Amid, wie ich mich stets selbst überzeugen konnte, bei schwacher Alkalescenz nur in sehr geringen Mengen dem Reactionsproduct beigemengt ist, da ferner andere Aminosäuren in unseren Fällen nicht in Frage kommen, war ich berechtigt, diesen Werth den Berechnungen als Vergleichswerth zu Grunde zu legen, um so eher, als jede weitere Manipulation die Fehlerquellen noch vermehrt und eine Vergleichung überhaupt illusorisch gemacht hätte. Ich habe aber in jedem einzelnen Falle das Reactionsproduct nach der Wägung wieder in schwachem Ammoniak gelöst und mich durch Darstellung der Barytverbindung überzeugt, dass wirklich Glykokoll vorlag. Wo die Mengen es zuliessen, habe ich das Endproduct nach dem Auswaschen noch einmal als Baryumsulfat gewogen. Die durch das lange Auswaschen bedingten Verluste sind aber sehr grosse.

1) Berl. klin. Wochenschr. 1906. No. 19.

Digitized by Google

Ich habe desshalb in einigen Fällen nach dem Princip der titrimetrischen Schwefelsäurebestimmung[1]) versucht, das Naphtalinsulfoglykokoll mit einer Chlorbaryumlösung von bestimmtem Gehalt (30,54 $BaCl_2$ i. Liter) auszufällen, in einem aliquoten Theile des Filtrats durch Titration mit einer auf die Barytlösung eingestellten Kaliumsulfatlösung den Barytverlust zu ermitteln und daraus dann das Glykokoll zu berechnen. Die Resultate haben mich aber auch nicht befriedigt, die Werthe waren fast durchweg zu hoch. Schliesslich habe ich mich mit einer Schätzung des Barytniederschlages begnügt. Ich gebe die Zahlen der Barytbestimmungen der Vollständigkeit halber in den Tabellen mit, nur um zu beweisen, dass sie genau den aus dem ursprünglichen Reactionsproduct berechneten Glykokollwerthen folgen. Zu weiteren Schlüssen berechtigen sie jedoch nicht.

Die Harnsäurebestimmungen habe ich, nachdem einmal die Harnsäure nach Hopkins als Ammonurat gefällt war, weiter nach dem für klinische Zwecke ausserordentlich empfehlenswerthen Denigès'schen[2]) Cyanverfahren titrimetrisch durchgeführt, das, wie mir eine Vergleichung mit dem Wörner'schen Verfahren zeigte, diesem durchaus gleichwerthige Resultate liefert, dabei aber ein wesentlich rascheres Arbeiten gestattet.

5 ccm einer reinen Harnsäurelösung enthielten z. B., direct nach Kjeldahl verbrannt, 0,044 g Harnsäure, die Bestimmung nach Hopkins-Denigès zeigte 0,039, die nach Hopkins-Wörner 0,035 g Harnsäure an, ein deutlicher Beweis, dass diese sehr zu Unrecht etwas vernachlässigte Methode für klinische Zwecke durchaus genügende Resultate liefert. Sämmtliche Harnsäure —, wie auch die meisten Glykokollwerthe sind durch Controllbestimmungen sicher gestellt.

Die erste experimentell zu beantwortende Frage unseres Versuchsplanes war also: gelingt es durch Zufuhr von reiner Harnsäure per os bei normalen Personen eine Glykokollausscheidung hervorzurufen, wenn ja, wie verhält sich diese zu der Harnsäureausfuhr? Zur Entscheidung dieser Frage bekamen anscheinend gesunde Personen, bei denen wenigstens keine innere Erkrankung und insbesondere keine Zeichen von Gicht constatirt werden konnten, nachdem sie auf purinfreie Kost eingestellt waren, an mehreren, bis zu sechs aufeinanderfolgenden Tagen je 3 g reine Harnsäure in Oblaten. Die Resultate dieser Harnsäurefütterungsversuche sind in den folgenden drei Tabellen zusammengestellt. Der leichteren Uebersicht wegen sind die Werthe der längeren Beobachtungsperioden, so weit sie die Glykokoll- und Harnsäureausscheidung betreffen, am Schlusse der Arbeit noch einmal in Curvenform wiedergegeben.

Tabelle I.

	Urinmenge	Harnsäure	Glykokoll	Barytverbind. d. Naphtalinsulfo-Glykokolls	Bemerkungen
1. Tag	2000	0,210	0,081	—	—
2. „	1810	0,355	0,079	—	3 g Harnsäure
3. „	2120	0,125	0,525	0,545 $BaSO_4$	3 „ „
4. „	1750	0,074	0,051	—	3 „ „
5. „	1930	0,247	0,098	—	3 „ „

1) Neubauer-Vogel, Harnanalyse.
2) Neubauer-Vogel, Harnanalyse.

Digitized by Google

Tabelle II.

	Urinmenge	Harnsäure	Glykokoll	Barytverbind. d. Naphtalinsulfo-Glykokolls	Bemerkungen
1. Tag	1850	0,194	0,067	—	—
2. „	1350	0,153	0,030	—	—
3. „	1360	0,171	0,032	—	3 g Harnsäure
4. „	2130	0,282	0,220	0,338 $BaSO_4$	3 „ „
5. „	1760	0,425	0,123	0,196 „	3 „ „
6. „	—	—	—	—	fehlt
7. „	1650	0,115	0,110	—	—

Tabelle III.

	Urinmenge	Stickstoff	Harnsäure	Glykokoll	Barytverbind. d. Naphtalinsulfo-Glykokolls	Bemerkungen
1. Tag	1150	12,26	0,357	0,039	Geringer Niederschlag	—
2. „	1750	11,68	0,331	0,035	do.	—
3. „	1500	13,04	0,126	0,027	do.	3 g Harnsäure
4. „	1820	15,14	0,042	0,025	do.	3 „ „
5. „	2200	13,03	0,370	0,129	Mässig stark. Niederschl.	3 „ „ Aderlass
6. „	1900	11,46	0,307	0,210	Starker Niederschlag	3 „ „
7. „	1970	14,47	0,157	0,133	Geringer Niederschlag	3 „ „
8. „	1970	14,91	0,240	0,049	do.	3 „ „ Aderlass
9. „	1780	10,06	0,333	0,035	do.	—
10. „	2185	18,47	0,055	0,042	Spuren	—

Was das Glykokoll anbetrifft, so sind die Resultate durchaus eindeutig. In allen Fällen tritt als Folge der Harnsäurezufuhr per os Glykokoll im Harn der Versuchspersonen auf. Bemerkenswerth erscheint aber die Thatsache, dass bei fortgesetzter Harnsäurefütterung die Glykokollausscheidung wieder abnimmt, dass also die Glykokollcurve stets aus einem aufsteigenden und einem absteigenden Schenkel besteht; ihr höchster Punkt liegt verschieden, in Tabelle I und II am zweiten, in Tabelle III dagegen am vierten Tage nach Beginn der Harnsäurefütterung.

Sehr auffallend verhält sich die Harnsäureausscheidung in den drei Versuchen. Die allgemeine Annahme geht dahin, dass verfütterte Harnsäure gewöhnlich beim Menschen nicht als solche im Harn erscheint, sondern in Harnstoff übergeführt wird. Die Literatur darüber findet sich bei Soetbeer-Ibrahim[1]) zusammengestellt. In unseren Versuchen geht in einem Falle, im Tabelle II, ein Theil der verfütterten Harnsäure sicher in unverändertem Zustande in den Harn über, was aus dem Anstieg der Harnsäurecurve über den endogenen Werth hinaus zu erkennen ist, in Tabelle III dagegen sinkt die Harnsäureausscheidung sofort, in Tabelle I nach kurzem Anstieg unter das Niveau des endogenen Werthes herab, um sich erst später, einmal, in Fall III zugleich mit dem Glykokollanstieg, in Fall I dagegen erst nach der maximalen Glykokollausscheidung wieder bis ungefähr zum endogenen Werth zu erheben.

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 35. 1902.

Digitized by Google

So deutlich also auch die Beziehungen von Glykokoll zur Harnsäure zum Ausdruck kommen, so ist, wenn man das Verhalten beider Körper berücksichtigt, doch eigentlich jeder der drei Versuche verschieden ausgefallen, wiederum ein Beweis dafür, mit wie grossen individuellen Schwankungen im Harnsäurestoffwechsel des Menschen zu rechnen ist. Welcher Typus als der normale anzusehen ist, ist schwer zu entscheiden. Ich selbst wäre geneigt, Fall II als am meisten der Norm entsprechend anzusehen. Es handelt sich hier um einen jugendlichen Patienten, der vor etwa 2 Monaten eine Pneumonie durchgemacht hatte, und eines metapneumonischen, zur Zeit des Versuchs aber bereits abgeheilten Pectoralisabscesses wegen, noch in Krankenhausbeobachtung stand.

Die in Tabelle I und III mitgetheilten Versuche wurden an Patienten in höherem Mannesalter angestellt, beides Ischiadiker, die sicher früher Alkoholmissbrauch getrieben hatten, bei denen also nach Pollak[1]) schon aus diesem Grunde eventuell mit Störungen im Harnsäurestoffwechsel zu rechnen wäre.

In Fall III gelang es auch, Glykokoll und Harnsäure im Blute nachzuweisen, letztere allerdings nur in Spuren, während vom Glykokoll aus ca. 150 ccm Aderlassblut am 3. und 6. Harnsäurefütterungstage je 0,0025 g als Barytverbindung gewonnen werden konnten. Die Blutentnahmen waren in der Absicht gemacht worden, eventuell Unterschiede im Harnsäure- bezw. Glykokollgehalte je nach dem Grade der Harnsäureüberladung des Organismus aufzufinden, eine Annahme, die die Untersuchung nicht bestätigte. Da deshalb kein Blut aus der Vorperiode als Controlle zur Verfügung stand, kann der Schluss, dass das im Blute gefundene Glykokoll aus der verfütterten Harnsäure stammt, nicht gezogen werden. Wahrscheinlich ist das allerdings, denn im Aderlassblute eines an Urämie verstorbenen Patienten, wenn dieses als Gegenprobe herangezogen werden darf, liess sich keine Spur von Glykokoll nachweisen.

Dass nicht nur eine Ueberschwemmung des Organismus mit reiner Harnsäure, sondern auch mit in Gestalt von Kalbsthymus reichlich zugeführten Nucleinsubstanzen zu einer Glykokollausscheidung Veranlassung giebt, zeigte mir ein in folgender Weise angestellter Selbstversuch: An den beiden Hauptversuchstagen nahm ich je 500 g Kalbsthymus zu mir. In der Vor- und Nachperiode, die jedes Mal 4 Tage umfasste, stellte ich mir aus Milch, Plasmon, Brot u. s. w. eine Nahrung zusammen, die in ihrem calorischen Werth meiner gewöhnlichen Kost, in ihrem Stickstoff-, Kohlehydrat- und Fettgehalt aber durchaus der Nahrung in den Thymustagen gleich gehalten war; auch auf gleichmässige Flüssigkeitszufuhr in allen Perioden wurde Rücksicht genommen. Der vorher ermittelte Stickstoff- und Fettgehalt der rohen Thymusdrüse betrug 2,85 pCt. N und 6,74 pCt. Fett. Die tägliche Kost während der ganzen Versuchsdauer enthielt also gleichmässig 19,0 g Stickstoff, 120 g Fett, 300 g Kohlehydrate, 1450 g Wasser, Gesammtcalorienwerth = 2700.

1) Arch. f. klin. Med. Bd. 88. H. 3 u. 4.

Digitized by Google

Der Unterschied zwischen Haupt- und Nebenperioden besteht einzig darin, dass in der Thymusperiode ein gewisser Procentsatz Eiweissstickstoff durch Purinstickstoff ersetzt ist. Durch diese Versuchsanordnung, in der alle in Betracht kommenden Factoren vollständig gleich gehalten wurden, war die Möglichkeit gegeben, die Wirkung der Purinsubstanzen auf den Stoffwechsel rein zum Ausdruck zu bringen.

Die Resultate sind in Tabelle IV zusammengestellt. Tabelle V enthält die entsprechenden Werthe, wie sie von einem Gichtiker gewonnen wurden, den ich unter Clausur und Ueberwachung der Nahrungsaufnahme quantitativ und qualitativ auf genau dieselbe Kost einstellte. Wir sind so in der Lage, die Wirkung der Purinsubstanzen auf den gichtischen und den normalen Organismus unmittelbar mit einander zu vergleichen. Besonders klar kommen die Verhältnisse in den am Schluss der Arbeit befindlichen Curven zum Ausdruck, in denen allerdings um die Uebersichtlichkeit nicht zu erschweren, Stickstoffwerthe und Harnmengen weggelassen sind.

Tabelle IV. (Selbstversuch.)

	Urinmenge	Stickstoff	Harnsäure	Glykokoll	Barytverbind. d. Naphtalinsulfo-Glykokolls	Bemerkungen
1. Tag	810	11,66	0,364	0,009	—	Purinfreie Kost
2. „	1000	16,22	0,395			do.
3. „	900	14,58	0,302	0,016	—	do.
4. „	1010	15,90	0,375			do.
5. „	1440	17,71	0,756	0,213	0,119 $BaSO_4$	500 g Thymus
6. „	1600	18,99	1,412			do.
7. „	1160	15,72	0,200	0,114	0,029 „	Purinfreie Kost
8. „	1010	13,44	0,428			do.
9. „	1100	16,32	0,374	0,028	—	do.
10. „	900	15,03	0,317			do.

Tabelle V. (Gichtiker.)

1. Tag	1000	12,70	0,015	0,241	0,279 $BaSO_4$	Purinfreie Kost
2. „	870	14,33	0,046			do.
3. „	850	14,89	0,161	0,039	—	do.
4. „	980	17,20	0,018			do.
5. „	1190	18,77	0,205	0,058	—	500 g Thymus
6. „	810	12,89	0,311			do.
7. „	1190	19,42	0,315	0,014	—	Purinfreie Kost
8. „	910	14,31	0,149			do.
9. „	980	15,22	0,329	0,015	—	do.
10. „	930	12,96	0,219			do.

Beim Normalen hält sich also, wie wir sehen, der endogene Harnsäurewerth in der Vorperiode auf der gleichen Stufe zwischen 300 und 400 mg pro Tag, um dann am ersten Thymustage auf das Doppelte, am zweiten sogar bis über den dreifachen Werth hinaus anzusteigen. Am Tage nach der Thymuszufuhr senkt sich die Curve unter die Norm, um nach einer vorübergehenden kleinen Steigerung zuletzt wieder genau auf den Ausgangspunkt zurückzukehren. Die Glykokollcurve, deren Werthe aus dem Mischharn zweier Tage gewonnen wurden, folgt in der

Digitized by Google

Form im Allgemeinen der Harnsäurecurve, mit einer Ausnahme. Während die Harnsäureausscheidung am 7. Tage auf einen aussergewöhnlich niedrigen Werth sinkt, der erst durch die Steigerung am Tage darauf compensirt wird, zeigt die Glykokollcurve ein allmäliges Absteigen bis am 9./10. Tage der niedrige Ausgangswerth wieder erreicht ist. Das Verhalten in diesen Tagen also, wo bei niedrigem Harnsäurewerth noch Glykokoll im Harne zu finden ist, kann wohl nur so gedeutet werden, dass der Organismus durch die enorme Ueberschwemmung mit Purinsubstanzen an der Grenze seiner Leistungsfähigkeit in der Verarbeitung der Harnsäure angekommen ist. Das Auftreten von Glykokoll im Harn wäre demnach als Zeichen einer relativen Insufficienz des Harnsäurestoffwechsels anzusehen, eine Auffassung, die, wie wir später sehen, durch pathologische Befunde gewichtige Stützen erhält.

Ganz anders verhält sich nun der gichtische Organismus der gleichen Aufgabe gegenüber. Dem verhältnissmässig hohen Glykokollwerth des ersten Vortages entspricht ein ausserordentlich niedriger endogener Harnsäurewerth, wie er sich bekanntlich häufig bei der Gicht findet. Unter der purinfreien Ernährung der nächsten Tage verschwindet das Glykokoll fast völlig aus dem Harn, dafür tritt die Harnsäure als solche auf, was sich in dem leichten Anstieg der Curve in der Vorperiode ausspricht. Den durch die reichliche Thymuszufuhr gesetzten Ansprüchen, die schon beim Normalen eine relative Insufficienz zur Folge hatten, ist der Gichtiker absolut nicht gewachsen. Während die Glykokollausfuhr nur eine ganz geringe Vermehrung aufweist, erhebt sich die Harnsäurecurve zwar gleichfalls über das Ausgangsniveau, aber bei weitem nicht zu solcher Höhe wie im Selbstversuch. Während dort ferner die Linie nach Aussetzen der Thymuszufuhr jäh bis unter die Norm abfällt, hält sie sich beim Gichtiker, von kleinen Schwankungen abgesehen, bis zum Abschluss des Versuchs ungefähr auf gleicher Höhe. Dabei verschwindet das Glykokoll völlig aus dem Harn. Die geringen Niederschläge bestanden nur aus amorpher Substanz. Hier tritt zum ersten Mal der eigenartige Gegensatz von Harnsäure- und Glykokollausscheidung, dem wir später noch häufig bei der Gicht begegnen werden, voll in die Erscheinung.

Auch die Stickstoffwerthe zeigen beim Gichtiker vom zweiten Thymustage ab Schwankungen, die im Allgemeinen denen der Harnsäurewerthe folgen, während im Gegenversuch die Stickstoffzahlen, ebenso wie die Urinmengen, gleichmässig ansteigen, um nach der Thymusperiode wieder niedriger zu werden. Ob die vermehrte N-Ausscheidung als Eiweisszerfall oder, was wahrscheinlicher ist, als — durch die erhöhte Wasserausfuhr bedingte — Stickstoffausschwemmung zu deuten ist, lässt sich vorläufig nicht entscheiden.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten des Gichtikers in den der Versuchsperiode folgenden Tagen. Laut Krankengeschichte wird der Patient, ein 49jähriger Arbeiter, der seit etwa 4 Wochen in Krankenhausbeobachtung steht, am 15. Mai 1906 als völlig beschwerdefrei bezeichnet. Am 19. Mai beginnt der Versuch, die beiden Thymustage fallen auf den 23. und 24. Mai. Am 26. Mai lässt sich ein leichter Anstieg von Temperatur und Puls constatiren, der bis zum 30. Mai an-

Digitized by Google

dauert, gleichzeitig tritt am 28. Mai von Neuem ein leichter Gichtanfall im linken Knie auf, der nach einigen Tagen wieder völlig abgeklungen ist. Der Anstieg von Puls und Temperatur, die wieder auftretenden gichtischen Gelenkerscheinungen nach völligem Wohlbefinden, die charakteristische Erhebung der Harnsäurecurve, alle diese Momente lassen wohl keine andere Deutung zu, als dass die reichliche Ueberschwemmung des Organismus mit Purinsubstanzen, die die Leistungsfähigkeit des Gichtikers weit überschreitet, als das auslösende Moment für den Anfall aufzufassen ist.

Ein Versuch, beim Kaninchen durch subcutane Zufuhr von nucleinsaurem Natron eine Glykokollausscheidung zu Stande zu bringen, misslang, da bei diesen Thieren auch normaler Weise schon grössere Mengen Glykokoll nachweisbar waren, und die geringen Unterschiede keine weiteren Schlüsse zuliessen.

Jetzt, da auf experimentellem Wege eine Grundlage für die Beziehungen von Glykokoll zu Harnsäure gefunden ist, dürfte es an der Zeit sein, an der Hand der gewonnenen Resultate die Glykokollbefunde unter pathologischen Verhältnissen einer kritischen Sichtung zu unterziehen. Vor allen Dingen handelte es sich darum, weitere Aufschlüsse über die Beziehungen beider Körper zu einander bei der Gicht zu gewinnen. Brugsch[1]) hatte in unserm Laboratorium beobachtet, dass bei purinfreier Ernährung die Ausscheidung der endogenen Harnsäure beim Gichtiker in einer durchaus charakteristischen Curve verläuft, dass der anfallsfreien Zeit eine Harnsäureretentionsperiode und dem Anfall eine Harnsäureausscheidungsperiode entspricht. Von diesem Befunde ausgehend, untersuchte ich bei einem Gichtiker, dessen Purinwerthe zu anderem Zwecke bestimmt worden waren, je zwei Mischharne, einen aus 5 Tagen der Ausscheidungsperiode mit dem Durchschnittswerth von 0,179 g Purin-N pro Tag und einen aus der Retentionsperiode, dessen Durchschnittswerth 0,069 g Purin-N betrug. Die Glykokollausfuhr zeigte auch hier wieder das bereits beim Thymusversuch constatirte entgegengesetzte Verhalten. In der Harnsäureausscheidungsperiode, im Anfall also, wurde der niedrige Werth von 0,070 g Glykokoll gefunden, während der anfallsfreien Zeit, der Harnsäureretentionsperiode, der verhältnissmässig hohe Werth von 0,141 g Glykokoll pro Tag entspricht.

Man muss also annehmen, dass bei der Gicht in Folge einer Insufficienz der Harnsäure ausscheidenden Kräfte diese im Blute zurückgehalten wird und dafür das intermediäre Abbauproduct Glykokoll im Harne erscheint. Tritt dagegen im Anfall jene plötzliche gewaltsame Harnsäureentladung ein, so verschwindet das Glykokoll wieder aus dem Harn.

Dass dieses entgegengesetzte Verhalten von Glykokoll- und Harnsäure- (bezw. Purin-) Ausfuhr, ein Criterium der Gicht ist und nicht auch anderen pathologischen Zuständen zukommt, beweist die in analoger Weise durchgeführte Untersuchung eines Leukämicharnes, dessen Purinwerthe mir gleichfalls vorlagen. Es wurde hier nur der Mischharn zweier

1) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. II. S. 619.

Digitized by Google

Tage verarbeitet. 0,118 g Purin entsprechen hier 0,030 g Glykokoll, während dem hohen Werthe von 0,400 g Purin auch der höhere Glykokollwerth von 0,051 g gegenübersteht. Es gehen also hier Purin- und Glykokollzahlen parallel. Nicht unerwähnt will ich lassen, dass ich bei Leukämie gelegentlich auch bedeutend höhere Glykokollwerthe, als die vorstehenden, constatiren konnte.

Auch in längeren Beobachtungsperioden mit stets purinfrei gehaltener Ernährung prägt sich der gleiche Gegensatz aus. Als Beispiel diene die folgende Tabelle VI, die von einer verhältnissmässig jugendlichen Gichtikerin stammt. Es handelt sich in diesem Falle mehr um die atypische Form der Gicht, die ohne reguläre Anfälle nur mit einzelnen Schmerzattaquen in Gelenken und Muskeln bezw. Sehnen verläuft. Die Bestimmungen wurden hier gleichfalls an dem Mischharn je zweier Tage vorgenommen.

Tabelle VI.

	Urinmenge	Stickstoff	Harnsäure	Glykokoll
1./2. Tag	2115	6,28	0,107	0,001
3./4. „	3280	12,40	0,112	0,245
5./6. „	2570	6,84	0,049	0,090
7./8. „	2895	9,00	0,091	0,348
9./10. „	3235	7,16	0,075	0,186
11./12. „	2965	7,80	0,099	0,270
13./14. „	3300	9,89	0,108	0,492
15./16. „	3325	9,21	0,147	0,191
17./18. „	3025	8,38	0,121	0,132

Bei Beginn der Beobachtung, die sich über 18 Tage erstreckte, fehlt das Glykokoll im Harn, um aber bald darauf zu erscheinen und in staffelförmigem Anstieg bis zu dem kurz vor Schluss der Beobachtung gelegenen höchsten Punkt von fast 0,4 g Glykokoll sich zu erheben. Die Harnsäurewerthe sind, wie fast stets bei der Gicht, sehr niedrig, um 0,1 g pro Tag, immerhin entspricht auch hier dem Maximum der Harnsäureausscheidung ein Minimum der Glykokollausfuhr und umgekehrt.

Sehr interessant gestaltete sich die folgende Beobachtung: Ein 35jähriger Arbeiter ging am 4. April 1906 dem Krankenhause mit typischer Pneumonie des rechten Unterlappens zu, am 8. April trat die Krisis ein, am 12. April war die Dämpfung völlig aufgehellt. Vom letzten Tage vor bis zum sechsten Tage nach der Krise wurde der Harn in Bezug auf Harnsäure- und Glykokollausscheidung bei purinfreier Ernährung untersucht. Die gefundenen Werthe sind in Tabelle VII zusammengestellt.

Die Harnsäureausscheidung, die sich vorher verhältnissmässig niedrig hielt, steigt unmittelbar nach der kritischen Entfieberung an bis zu einem ersten Gipfelpunkt am 4. Beobachtungstage, fällt dann aber wieder ab und erreicht erst am 7. Beobachtungstage, dem 5. Tage nach der Krise mit 1,3 g Harnsäure den absolut höchsten Punkt. Die Glykokollcurve folgt in der Form im Allgemeinen der Harnsäurecurve, ihr höchster

Digitized by Google

Tabelle VII.

	Urinmenge	Harnsäure	Glykokoll	Bemerkungen
1. Tag	1300	0,396	0,390	—
2. „	1400	0,329	0,129	Krisis.
3. „	1500	—	0,067	—
4. „	1570	1,024	0,445	—
5. „	950	0,255	0,109	—
6. „	1000	0,580	0,124	—
7. „	1720	1,335	0,179	—
8. „	1320	0,159	0,102	—

Werth entspricht aber nicht dem höchsten Harnsäurewerthe, sondern fällt mit dem ersten niedrigeren Gipfelpunkte zusammen. Der zweiten mächtigen Harnsäureausschwemmung entspricht nur eine minimale Glykokollzacke. Wenn man will kann man hierin bereits einen gewissen Gegensatz zwischen Harnsäure- und Glykokollausfuhr erblicken.

Am 12. Mai wurde der Patient aus dem Krankenhause entlassen. Prüft man die Temperatur- und Pulscurve kurz vor seiner Entlassung genauer, so erscheint auffallend, dass beide Linien vom 3. Mai ab einen leichten Anstieg erkennen lassen; der Puls am Tage vor der Entlassung betrug 110, die Temperatur 37,8, für normale Verhältnisse immerhin reichlich hohe Zahlen. Des Räthsels Lösung sollte sich bald zeigen. Am 14. Mai, zwei Tage nach der Entlassung aus dem Krankenhause, erkrankte der Mann mit Schmerzen an der Innenseite des linken Fusses, Bewegung der Zehen war unmöglich; dann trat neuer Schmerz im proximalen Gelenk der rechten grossen Zehe auf, kurz, es handelte sich um einen typischen Gichtanfall, der am 19. Mai die erneute Aufnahme des Patienten in das Krankenhaus erforderlich machte.

In den nächsten Wochen gingen unter purinfreier Ernährung die Beschwerden völlig zurück. Vom 25. Mai ab bis zum 26. Juni wurde der Harn gesammelt und die Harnsäure- und Glykokollausscheidung in viertägigen Perioden controllirt. Die Werthe sind in Tabelle VIII niedergelegt:

Tabelle VIII.

	Urinmenge	Harnsäure	Glykokoll	Barytverbind. d. Naphtalinsulfo-Glykokolls
1.— 4. Tag	1495	0,192	0,020	4,1 ccm $BaCl_2$-Lösung
5.— 8. „	1580	0,170	0,050	2,6 „ „ „
9.—12. „	2190	0,156	0,106	20,1 „ „ „
13.—16. „	1870	0,047	0,081	10,4 „ „ „
17.—20. „	2300	0,082	0,054	4,8 „ „ „
21.—24. „	2210	0,269	0,033	7,8 „ „ „

Wir sehen also, dass genau in derselben Weise, wie beim Gichtiker experimentell durch reichliche Thymuszufuhr ein Gichtanfall ausgelöst werden konnte, bei einem dazu veranlagten Individuum die durch Resorption des nukleinreichen pneumonischen Exsudats veranlasste Ueberschwemmung des Orga-

Digitized by Google

nismus mit Purinsubstanzen ein Versagen der Harnsäure ausscheidenden bezw. Harnsäure zersetzenden Functionen des Körpers herbeiführen und damit einen Gichtanfall auslösen kann. Die Curve zeigt auch hier, im ersten Anfall, bereits ihr typisches Verhalten. Der Gegensatz zwischen Glykokoll- und Harnsäureausscheidung ist, wenn auch nicht so ausgeprägt, wie bei länger bestehender Erkrankung, doch unverkennbar.

Den hier mitgetheilten 4 Fällen von Gicht mit positivem Glykokollbefund kann ich noch zwei weitere Einzelbeobachtungen anreihen.

In dem einen Falle betrug die Tages-Glykokollmenge bei purinhaltiger Kost 0,52 g, bei purinfreier Ernährung 0,22 g, bei dem anderen konnten bei purinfreier Kost 0,3 g Glykokoll pro Tag nachgewiesen werden. In Wirklichkeit erhöhen sich diese Zahlen, wie alle vorhergehenden auf mindestens das Fünffache, denn die Fischer-Bergell'sche Methode lässt, wie ich in einer früheren, bereits erwähnten[1]) Arbeit ausgeführt habe, unter den gewählten Versuchsbedingungen nur etwa 20 pCt. des zugesetzten Glykokolls im Harn wiederfinden.

Alle diese Befunde, zu denen noch die grosse Zahl der in der Litteratur niedergelegten Resultate kommen, scheinen ohne Weiteres die Annahme zuzulassen, dass das Glykokoll ein pathognomonisches Merkmal der Gicht, dass also in jedem Falle von Gicht Glykokoll im Harn zu finden sei. Und doch ist der Schluss in dieser Form, wie schon aus der erwähnten Beobachtung von Forssner[2]) hervorgeht, sicher nicht richtig. Einmal ist in den Perioden reichlicher Harnsäureausschwemmung die Glykokollausfuhr überhaupt gering, im typischen Anfall kann es sogar vollkommen aus dem Harn verschwinden, dann giebt es aber auch Fälle von ausgesprochener Gicht, bei denen sich niemals auch nur die geringste Spur von Glykokoll im Harn nachweisen lässt.

Ich hatte Gelegenheit einen bei Prof. Umber in privat-klinischer Beobachtung stehenden Fall von schwerster vererbter Gicht bei einer 43 jährigen Patientin zu beobachten, die schon vor 20 Jahren die ersten gichtischen Beschwerden gezeigt hatte, mit bedeutenden Ablagerungen in Händen und Füssen, kleinen Tophis an der Epiglottis, häufigen Asthmaanfällen u. s. w. Die klinische Beobachtung mit sorgfältiger Einstellung und Analyse des Stoffwechsels erstreckte sich hier über den ausserordentlich langen Zeitraum von 98 Tagen. Es wurden Harnproben aus den ersten Tagen, aus der Mitte der Beobachtungsperiode, aus der letzten Zeit untersucht, niemals liess sich, bei auffallend niedrigen Purinwerten, auch nur die kleinste Menge von Glykokoll nachweisen. Die spärlichen Niederschläge, die erhalten wurden, erwiesen sich ausnahmslos als Amid.

Eine Erklärung für dieses eigenthümliche Verhalten des auch in mancher anderen Beziehung eigenartigen Falles von Gicht ist nicht leicht zu geben. Wenn wir uns aber überlegen, dass, wie schon aus den ersten Harnsäurefütterungsversuchen hervorgeht, die anfänglich auftretende Glykokollausscheidung durch weitere Harnsäurezufuhr sofort wieder

1) l. c.
2) l. c.

Digitized by Google

zurückgedrängt wird, dass also die Fähigkeit des Organismus Harnsäure abzubauen anscheinend durch Harnsäureüberladung des Blutes leicht beeinträchtigt wird, so kann man sich wohl vorstellen, dass ein Organismus mit vererbter gichtischer Anlage diese Fähigkeit garnicht oder nur in geringem Maasse besitzt, und da er somit nur auf die Harnsäureausscheidung angewiesen ist, um so leichter insufficient wird. Die Aehnlichkeit mit dem Diabetes ist unverkennbar. Wir würden dann auch bei der Gicht eine vererbte, schwere und eine erworbene, leichte Form zu unterscheiden haben.

Wenn wir also auch nicht in jedem Falle von Gicht Glykokoll im Harn finden, so ist doch der umgekehrte Schluss sicher gerechtfertigt, dass, wo ohne sonstige nachweisbare Ursache Glykokoll vielleicht noch in Verbindung mit einem auffallend niedrigen endogenen Harnsäurewerth auftritt, mit hoher Wahrscheinlichkeit die Diagnose Gicht gestellt werden kann.

Die vorstehend mitgetheilten Thatsachen, die experimentelle Hervorrufung einer Glykokollausscheidung beim Gesunden durch Harnsäure- und Nucleinzufuhr, die gesetzmässigen Beziehungen des Glykokolls zur Harnsäure unter pathologischen Verhältnissen, zu denen noch die schon früher von Wiener[1]) und Schittenhelm[2]) erhobenen Glykokollbefunde bei der durch Organfermente bewirkten Harnsäurezersetzung kommen, alle diese Momente lassen eigentlich keinen Zweifel darüber, dass das Glykokoll ein Spaltproduct der Harnsäure ist und dass auch in der Norm der Harnsäureabbau über die Glykokollstufe geschieht. Ich bin aber noch in der Lage, diesen immerhin mehr indirecten Schlüssen den directen Beweis anzufügen, dass sich auch rein chemisch, ohne Zwischenschaltung des Organismus, Glykokoll aus Harnsäure abspalten lässt. Den Weg hierzu wies mir eine zufällige Beobachtung, die ich gelegentlich meiner Harnsäurebestimmungen machte. Lässt man nämlich Harnsäure in alkalischer Lösung 24 Stunden stehen, so kann man regelmässig mehr oder weniger grosse Harnsäureverluste constatiren. Minkowski macht in seiner Gicht-Monographie gleichfalls auf diese Thatsache aufmerksam. Bei ihrer Nachprüfung der Embden'schen Befunde von Glykokoll in normalem Harn konnten nun Abderhalden-Schittenhelm[3]) aus ein und demselben Harn bei schwach alkalischer Reaction kein, bei starker Alkalescenz dagegen nicht unbeträchtliche Mengen Glykokoll gewinnen. Wenn also einmal durch starkes Alkali Harnsäure verschwindet, andererseits unter denselben Versuchsbedingungen Glykokoll auftritt, liegt der Schluss nicht fern, dass das Glykokoll aus der verschwundenen Harnsäure entstanden sein kann.

Der Versuch bestätigte die Richtigkeit dieser Deduction. Schüttelt man eine Lösung von reiner Harnsäure in etwa 5 proc. Natronlauge mit β-Naphtalinsulfochlorid mehrere Stunden lang, so lässt sich ein krystallinisches Reactionsproduct gewinnen,

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 42. S. 373.
2) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 45. S. 121.
3) l. c.

Digitized by Google

das durch Ueberführung in die Barytverbindung als Glykokoll identificirt werden kann. Schon der erste Versuch gab einen, wenn auch geringen, so doch deutlichen Ausschlag. In einem zweiten analogen Versuch, der unter Beobachtung quantitativer Cautelen angestellt wurde, konnte einerseits die Menge der verschwundenen Harnsäure, andererseits die Quantität des abgespaltenen Glykokolls zahlenmässig festgestellt werden.

Reine Harnsäure (cf. die analytische Prüfung des Präparates S. 120 dieser Arbeit) wurde das eine Mal in 0,5 proc., das andere Mal in 5 proc. Natronlauge 14 Stunden mit dem Fischer-Bergell'schen Reagens geschüttelt. Die schwach alkalische Lösung enthielt nach dem Schütteln 1,29 g, die stark alkalische nur 0,91 g Harnsäure; verschwunden waren also 0,38 g Harnsäure. Reactionsproduct wurde gewonnen aus der stark alkalischen Lösung 0,0122 g (= 0,0290 Barytverbindung) aus der schwach alkalischen 0,0022 g; die Differenz beträgt 0,010 g. Den verschwundenen 0,38 g Harnsäure entsprechen also 0,01 g Glycinsulfon = 0,0028 g Glykokoll. Dass es sich thatsächlich um Glykokoll gehandelt hat, beweist die leichte Löslichkeit in verdünntem Ammoniak und die starke Fällung durch Baryumlösung; in dem Filtrat dieser Fällung liess sich durch Salzsäure kein weiterer Niederschlag mehr erzielen. Irgend welche Schlüsse auf die Art des Harnsäureabbaues, auf die sonst noch entstehenden Producte, lassen sich natürlich aus diesen Zahlen nicht ziehen, vor allen Dingen desshalb, weil das Glykokoll durch das Reagens nicht quantitativ aus der Lösung ausgeschieden werden kann. Jedenfalls bleibt die gewonnene Menge weit hinter der nach Horbaczewski[1]) zu erwartenden Quantität zurück, der seine Synthese der Harnsäure aus Glykokoll und Harnstoff nach folgender Formel vor sich gehen lässt:

$$\underset{\text{Glykokoll}}{C_2H_5NO_2} + \underset{\text{Harnstoff}}{3\ CON_2H_4} = \underset{\text{Harnsäure}}{C_5H_4N_4O_3} + 2\ H_2O + 3\ NH_3$$

Ein dritter Versuch, in dem die Zersetzung durch Erhitzen der Lösung auf dem Wasserbade am Rückflusskühler durchgeführt wurde, lieferte auch keine wesentlich grössere Ausbeute.

Durch den Nachweis, dass durch einfaches Schütteln mit Alkali in der Kälte aus reiner Harnsäurelösung Glykokoll abgespalten wird, sind nun vor Allem die Embden'schen Befunde von Glykokoll in normalem Harn erklärt. Da in jedem menschlichen Harn Harnsäure vorhanden ist, lässt sich natürlich durch starkes Alkali auch aus jedem Harn Glykokoll gewinnen. Dass es sich in unseren Fällen nicht etwa gleichfalls nur um dieses, auch schon bei schwacher Alkalescenz, wenn auch nur in geringer Menge, aus der Harnsäure abspaltbare Glykokoll gehandelt haben kann, beweist, abgesehen davon, dass wir stets den gleichen schwachen Alkalescenzgrad beobachteten, vor allen Dingen gerade der stets constatirte Gegensatz von Glykokoll und Harnsäure bei der Gicht. Das in Fällen von Harnsäureüberladung gefundene Glykokoll ist stets nur als solches vorhanden und wird nicht erst aus irgendwelcher Verbindung künstlich in Freiheit gesetzt.

1) l. c.

Digitized by Google

Der weitere Abbau des Glykokolls im Organismus vollzieht sich wahrscheinlich in der Weise, dass durch Desamidirung das Glykokoll zu Essigsäure und diese, vielleicht über die Ameisensäure, zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird. Dafür spricht, dass es mir, vorläufig in einem Falle von Gicht gelungen ist, neben Spuren von Ameisensäure nicht unerhebliche Mengen von Essigsäure nachzuweisen.

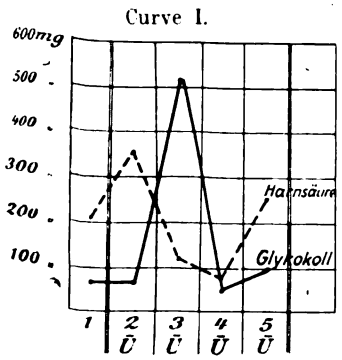
Der Nachweis geschah auf folgendem Wege: Die gesammelten Aetherextracte des mit Salzsäure angesäuerten Harnes (es handelt sich um den Fall in Tab. VI) wurden nach der Verjagung des Aethers der Destillation mit verdünnter Schwefelsäure unterworfen. Das Destillat von stark saurer Reaction reducirte schwach aber deutlich Silbersalz- und Mercurichloridlösungen, ein Beweis für die Anwesenheit von Ameisensäure, gab mit verdünnter Eisenchloridlösung dunkelrothe Färbung, die beim Erwärmen verschwand und einem braunrothen Niederschlage Platz machte, beim Erhitzen mit concentrirter Schwefelsäure und Alkohol trat deutlicher Essigäthergeruch auf. Nach dem Kochen mit Quecksilberoxyd, wodurch die Ameisensäure zerstört wird, reducirte die Flüssigkeit nicht mehr, aus der mit verdünnter Natronlauge neutralisirten und eingeengten Lösung schied sich beim Verdunsten ein weisser krystallinischer Niederschlag ab, dessen Menge zur Elementaranalyse nicht ausreichte, der aber noch die Eisenchlorid- und Essigätherreaction mit ausserordentlicher Deutlichkeit gab.

In einem in gleicher Weise behandelten normalen Harn konnte ich weder Ameisen- noch Essigsäure auffinden.

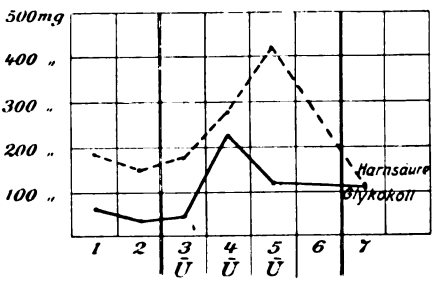
Zum Schlusse gestatte ich mir, Herrn Prof. Umber für die Anregung zu diesen Untersuchungen und sein mir stets bewiesenes Interesse auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Harnsäuredarreichung beim normalen Menschen (Tagesgaben von 3 g).

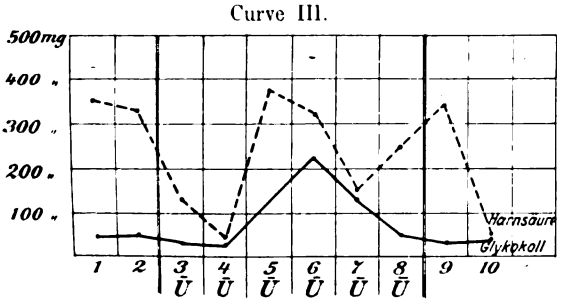
Curve I.



Curve II.

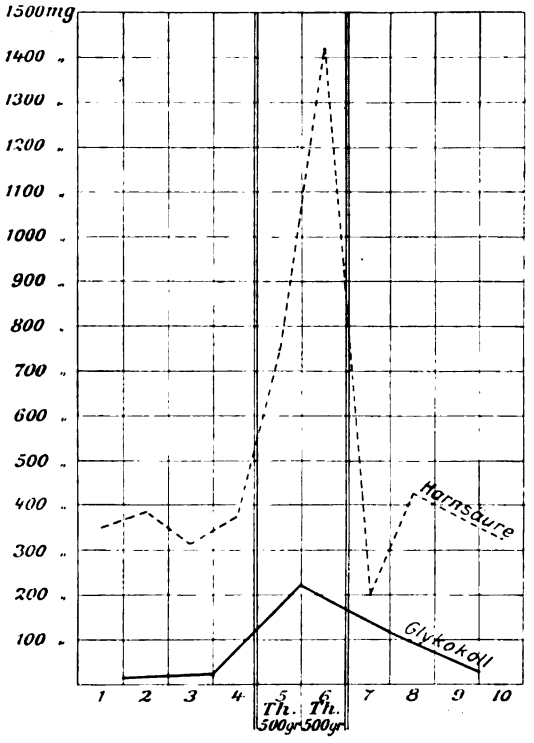


Curve III.

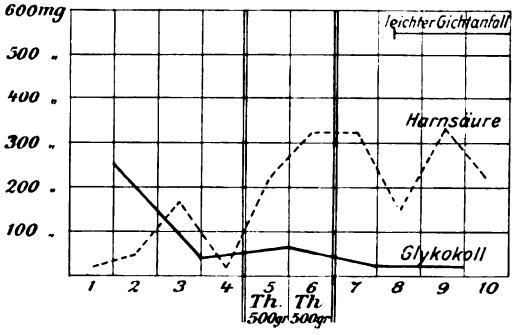


Digitized by Google

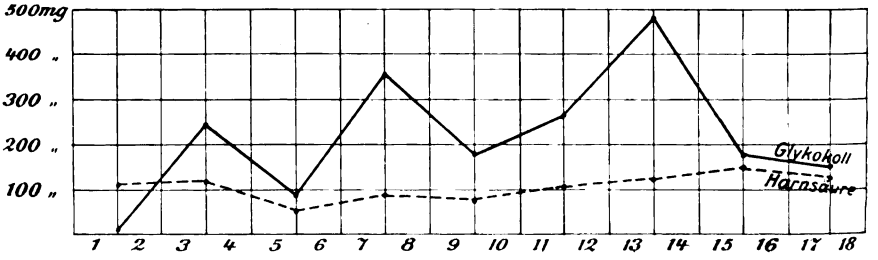
Curve IV. Thymuszufuhr beim Normalen.



Curve V. Thymuszufuhr beim Gichtiker.



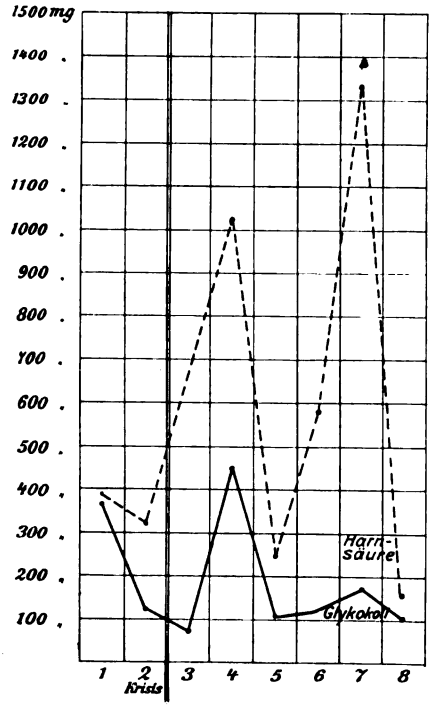
Curve VI. Gicht.



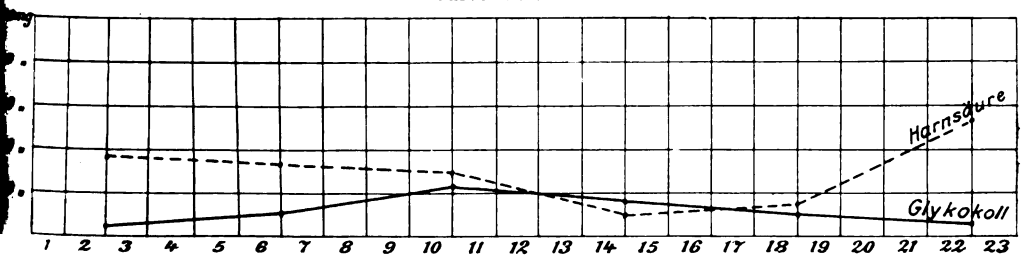
Digitized by Google

Pneumonie mit darauffolgendem Gichtanfall beim selben Kranken.

Curve VII.



Curve VIII.



Digitized by Google

V.

Ueber Blutdruckmessung und ihre Bedeutung nebst Beiträgen zur functionellen Herzdiagnostik.

Von

Privatdocent Dr. **Egmont Münzer.**

(Mit 6 Abbildungen im Text.)

I. Methodisches.

Die vom Herzen zu leistende Arbeit ist unter wechselnden äusseren Umständen verschieden gross. In der Leichtigkeit, mit welcher das Herz den wechselnden Anforderungen zu entsprechen vermag, besitzen wir einen sicheren Anhaltspunkt für die Beurtheilung seiner Leistungsfähigkeit. Die wachsende Erkenntniss dieser Thatsache hat es mit sich gebracht, dass man gerade in den letzten Jahren die functionelle Herzdiagnostik genügend zu würdigen begann, wozu auch der Umstand wesentlich beitrug, dass einerseits Instrumente bekannt wurden zur Bestimmung des Blutdruckes beim Menschen, durch welche wir etwas sicherer über die Beschaffenheit des Gefässsystems und die vom Herzen bei jeder Contraction zu leistende Arbeit zu urtheilen vermögen, und andererseits Apparate construirt wurden, welche eine genaue Dosirung zu leistender Arbeit gestatten. Diesen Verhältnissen ist wohl das eifrige, von so vielen Seiten betriebene Studium der einschlägigen Fragen in den letzten Jahren zu danken. Doch wäre es ungerecht anzunehmen, dass diese Untersuchungen erst unserer Zeit angehören. Schon vor vielen Jahren hat sich Waldenburg (1) mit denselben Fragen beschäftigt, und v. Basch (2) hat durch unermüdliche Arbeit experimenteller und klinischer Richtung den jetzt modernen Untersuchungsmethoden die Wege geebnet und die Grundlagen unserer diesbezüglichen Kenntnisse geschaffen; dem vollen Durchschlagen der Forschungen des letztgenannten Autors stand dessen nicht ganz einwandfreie und etwas schwerfällige Art der Blutdruckbestimmung im Wege. Jetzt aber, wo auch dieses Hinderniss hinweggeräumt ist, wo wir handliche und nicht kostspielige Apparate zur Bestimmung des Blutdruckes beim Menschen besitzen, wäre zu erwarten, dass diese Apparate dem Instrumentarium jedes practischen Arztes einverleibt werden und allgemeine Verwerthung bei der Kranken-

Digitized by Google

untersuchung finden. Der Begründung dieser Forderung mögen die nachfolgenden Zeilen vorzüglich dienen.

Bevor wir zur Besprechung einiger Blutdruckmessapparate selbst übergehen, wollen wir uns zunächst darüber klar werden, was wir durch die Bestimmung des Blutdruckes erfahren, bezw. inwiefern die Eingangs gemachte Behauptung berechtigt ist, dass wir durch diese Bestimmung „sicherer über die Beschaffenheit des Gefässsystems und die vom Herzen bei jeder Contraction zu leistende Arbeit zu urtheilen vermögen".

Die Arbeit des Herzventrikels (Ha) setzt sich, wie die Physiologie lehrt, aus zwei Factoren zusammen: Austreibung des Kammerinhaltes (p) gegen einen Widerstand — den Blutdruck (R) — (Hubarbeit) + der Geschwindigkeit (v), welche dieser Blutmenge gegeben wird (Strömungsarbeit).

$$Ha = p \,.\, R + \frac{p \,.\, v^2}{2\,g}$$

Da wir den Blutdruck an einer Quecksilbersäule ablesen, giebt dies auf Wasser berechnet $\frac{R\ 13{,}56\ (\text{spec. Gew. d. Quecks.})}{s\ \ (\text{spec. Gew. d. Blutes})}$ und für p haben wir einzusetzen m . s (Volumen × spec. Gewicht), also

$$Ha = \frac{m \,.\, s \,.\, R \,.\, 13{,}56}{s} + \frac{m \,.\, s \,.\, v^2}{2\,g} = m \,.\, R\ 13{,}56 + \frac{m \,.\, s \,.\, v^2}{2\,g}$$

Nach den schönen Untersuchungen von A. Loewy und H. von Schrötter (3) können wir das Schlagvolumen (m) einer einzelnen Herzcontraction beim erwachsenen Menschen auf ca. 55 ccm schätzen und v im Anfangstheile der Aorta zu 0,69 m pro Secunde in Rechnung bringen. Da R nach Bestimmungen mit dem Riva-Rocci'schen Apparate beim gesunden Menschen im Alter von 30 Jahren ca. 120 mm Quecksilber beträgt, so ist die Arbeit einer einzelnen Systole des linken Ventrikels (Av)

$$Av = 55 \times 0{,}120 \times 13{,}6 + \frac{55 \times 0{,}69^2 \times 1{,}056}{2 \times 9{,}8} = 89{,}76\ \text{gm} + 1{,}40\ \text{gm}$$

so dass also die Strömungsarbeit nur 1,5 pCt. der gesammten Arbeitsleistung einer Contraction des linken Ventrikels beträgt. Loewy und v. Schrötter berechnen die Hubarbeit (pR) einer einzelnen Herzcontraction (die Arbeit des rechten Ventrikels miteinbezogen, den Blutdruck auf 100 mm Hg gesetzt) auf 99,0 gm, so dass ca. 74 gm der Hubarbeit einer Contraction des linken Ventrikels entspräche, während sie die Strömungsarbeit des linken Ventrikels pro Systole zu 1,19 gm berechnen, woraus sich die Grösse der Strömungsarbeit zu 1,6 pCt. der Gesammtarbeit einer Ventrikelsystole ergiebt.

Jedenfalls zeigt sich, dass für die Beurtheilung der Herzarbeit bei einer einzelnen Contraction wesentlich nur die Hubarbeit, welche in directer Beziehung zum Blutdrucke steht, in Frage kommt, die Strömungsarbeit gegenüber dieser ersteren Grösse aber sehr geringfügig ist und vollkommen vernachlässigt werden kann.

Die Hubarbeit des Herzens (pR) — braucht dem Blutdrucke R nicht direct parallel zu gehen, sondern könnte sehr wohl, wie aus der

Digitized by Google

Formel hervorgeht, trotz Veränderung von R gleich bleiben, oder sich im umgekehrten Sinne bewegen bei jedesmal eintretender entgegengesetzter Veränderung des Schlagvolumens p. Einen Anhaltspunkt zur Beurtheilung des letztgenannten Factors besitzen wir nun in der Berücksichtigung der Pulsgrösse bezw. des Pulsdruckes und werden uns leicht überzeugen können, dass eine Steigerung von R in der Mehrzahl der Fälle mit einer Vergrösserung von p einhergeht, nur selten das entgegengesetzte Verhalten beobachtet wird.

In der Blutdruckbestimmung haben wir also im Allgemeinen einen vorzüglichen Anhaltspunkt für die vom Herzen zu leistende Arbeit.

Gleichzeitig aber orientirt uns diese Bestimmung auch über die Beschaffenheit des Gefässsystems; denn der vom Herzen zu leistende Druck richtet sich nach der Beschaffenheit der Blutgefässe und wird vorzüglich zur Ueberwindung des von letzteren geleisteten Widerstandes benöthigt. Steigt der Widerstand in den Gefässen, dann wird eben der Blutdruck höher sein, d. h. das Herz verstärkt arbeiten müssen, um den für den jetzt gegebenen Widerstand nöthigen Blutdruck zu erzielen und auch unter den geänderten Verhältnissen die den Geweben nöthige Blutmenge durch die Blutgefässe durchzutreiben.

Und nun wollen wir uns in Kürze über zwei von jenen Apparaten orientiren, welche zur Blutdruckbestimmung verwendet werden, das Gärtner'sche Tonometer (4) und den Apparat von Riva-Rocci (5).

a) Das Gärtner'sche Tonometer.

Die Blutdruckbestimmung erfolgt auf folgende Weise: Eine Fingerkuppe wird mittels eines Gummiringes (g) (Fig. 1) anämisirt und nun in dem vorher angesteckten, oberhalb des anämisirenden Gummiringes befindlichen pneumatischen Fingerringe (p) ein Druck erzeugt, welcher höher ist, als der Blutdruck; entfernt man nun den die Anämie erzeugenden Gummiring (g), so bleibt, da der pneumatische Ring den Finger mit einem den Blutdruck übersteigenden Drucke comprimirt, die Fingerkuppe anämisch, blass. Lässt man jetzt allmählich den Druck im pneumatischen Ringe sinken, so kommt schliesslich ein Punkt, wo der Blutdruck grösser ist und das Blut unterhalb des pneumatischen Ringes in die bis dahin blasse Fingerkuppe einschiesst, sie röthet. Die Ablesung des Hg-Standes am Manometer giebt uns den in diesem Momente im Fingerringe bestehenden Druck und damit die Höhe jenes Druckes an, welche eben vom Blutdruck überwunden wird, d. h. annähernd den maximalen oder systolischen in den Fingerarterien herrschenden Blutdruck.

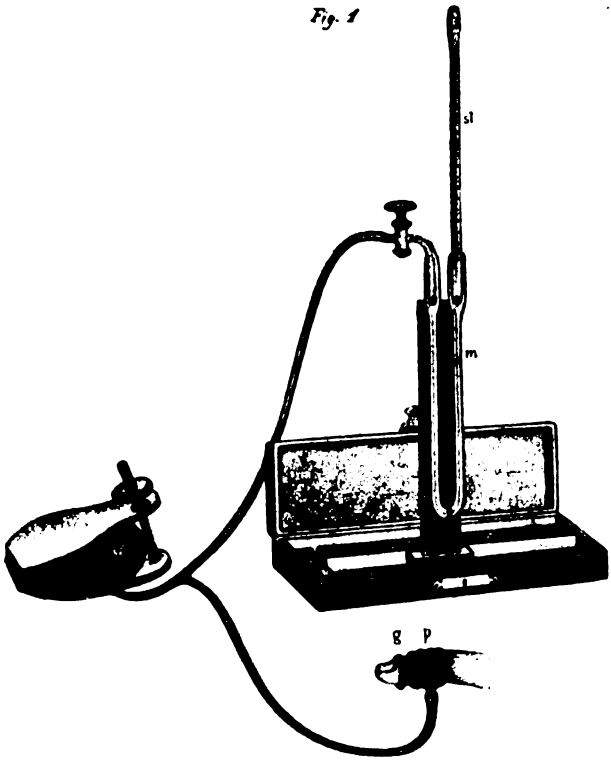
Gärtner hat zwei Tonometer angegeben, ein älteres und ein neueres transportables; ich möchte dem älteren Instrumente den Vorzug geben, da auch dieses sehr leicht transportabel hergestellt werden kann. Um letzteres zu bewerkstelligen, braucht man nur Quecksilbergefäss und Steigrohr statt aus einem Stücke aus zwei Theilen herzustellen, welche durch guten Schliff luftdicht ineinander gefügt werden können, so zwar, dass nach dem Gebrauch das Steigrohr entfernt und das Hg-Gefäss dicht

Digitized by Google

verschlossen werden kann und diese Frage ist gelöst. Eine solche Einrichtung hat zunächst Sahli (6) getroffen, welcher allerdings das Steigrohr in den einen Schenkel eines U förmigen Manometers einfügte und, um die bei solchen U-Manometern nöthige Multiplication mit 2 zu vermeiden, am Steigrohre jedes halbe Centimeter als Ganzes bezeichnete (Fig. 1).

Fig. 2 zeigt die einzelnen Bestandtheile eines von mir verwendeten Manometers. Das Quecksilbergefäss G mit dem seitlichen Ansatze st 1 zur Aufnahme des luftdicht eingeschliffenen Steigrohres st und dem in der Mitte befindlichen Fortsatze k 2, welcher durch einen kurzen Gummi-

Fig. 1



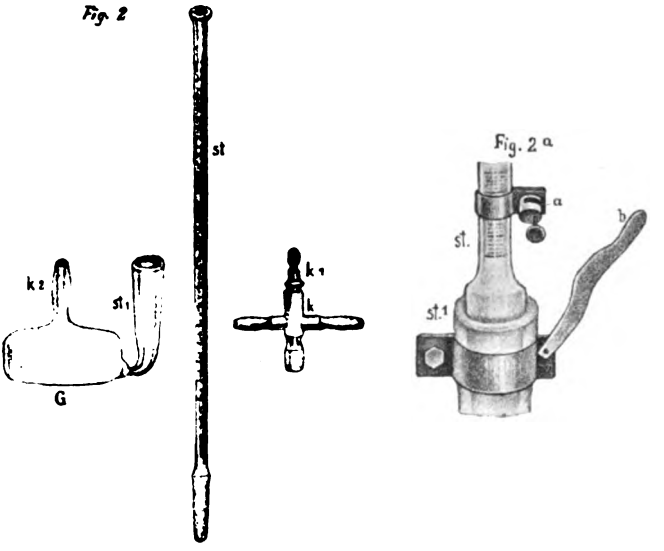
schlauch mit der Kreuzcanüle k verbunden wird. Letztere hat noch einen luftdicht einfügbaren kleinen Aufsatz k 1 mit ganz feiner Oeffnung, welche übrigens durch Gummischlauch und Quetschhahn vollkommen abgeschlossen werden kann, so dass das Nachlassen des Druckes bei entsprechender Oeffnung der Klemme, eventuell unter Zuhilfenahme der Finger ganz allmählich erfolgt. Um das Hinausheben des Steigrohres durch anprallendes Quecksilber zu hindern, ist eine kleine Sicherung angebracht, deren Verwendungsweise aus der Zeichnung ersichtlich ist (Fig. 2a).

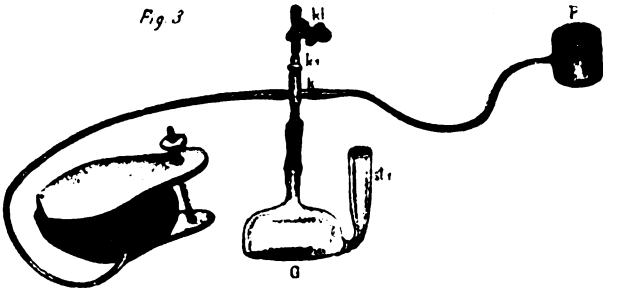
Fig. 3 demonstrirt das Gärtner'sche Tonometer bei Verwendung dieses eben beschriebenen Manometers und der Kreuzcanüle.

Wie bei jedem Apparate sind auch hier eine Reihe von Einzelnheiten zu beachten. Die Finger, welche zur Bestimmung benützt werden, dürfen nicht kalt sein, müssen also falls nöthig durch Reiben oder Ein-

Digitized by Google

tauchen in warmes Wasser erwärmt werden; der pneumatische Ring darf nicht zu enge, aber auch nicht zu weit sein; hier würde es sich entschieden empfehlen dem Vorschlage Martin's (7) zu folgen, und statt des Ringes eine Manchette wie beim Apparate Riva-Rocci's zu benützen. Häufig tritt unter dem Drucke des Ringes ein Krampf der kleinen Gefässe ein, welcher zu unrichtiger Bestimmung Veranlassung geben könnte; meist verräth sich jedoch ein solcher Gefässkrampf durch einen anscheinend so ausserordentlich niedrigen Blutdruck, wie man ihn





selten oder gar nicht, es sei denn in ultimis, sieht. Ich übergehe diese Details, welche fast in jedem Aufsatze über das Tonometer zu finden sind, und möchte nur betonen, dass die mit demselben gefundenen Resultate meist gut mit jenen übereinstimmen, welche mit anderen z. B. dem Riva-Rocci'schen Instrumente gefunden werden, wenn man vor allem einen Punkt beachtet, den bereits die Mehrzahl der Autoren hervorhebt, die Bestimmungen in gleicher Höhe i. e. in der Höhe der Aortenklappen vorzunehmen. Vielleicht ist der strieten Einhaltung dieses Punktes die gute Uebereinstimmung in meinen vergleichenden Bestimmungen zwischen Gärtner und Riva-Rocci zuzuschreiben. Es

Digitized by Google

wurde also das Herz in der althergebrachten Weise percutirt, die Herzgrenzen mit dem Dermatographen verzeichnet und die Hand in jene Höhe gelagert, in welcher nach der Percussionsfigur die Aortenklappen anzunehmen waren. Während die Bestimmungen nach Gärtner stets im Sitzen vorgenommen wurden, da diese Bestimmungen im Liegen für Arzt und Patienten unbequem erscheinen, erfolgte die Bestimmung nach Riva-Rocci häufig, ja gewöhnlich im Liegen, wobei der Oberarm so gelagert wurde, dass er — bei völlig erschlaffter Musculatur — in Herzhöhe lag. In einer kleinen Zahl von Fällen allerdings gehen die Angaben beider Instrumente stark auseinander. Mit Rücksicht auf die grosse Zahl übereinstimmender Angaben möchte ich glauben, dass auch bei divergirenden Bestimmungen nicht gleich an Fehler des einen oder anderen Apparates gedacht werden müsse, sondern die Ursachen in jedem einzelnen Falle zunächst im untersuchten Objecte gesucht werden sollten.[1])

Auf zwei Punkte möchte ich noch bei Gebrauch des Gärtner'schen Tonometers aufmerksam machen. Mitunter bekommt man die Fingerkuppe nicht ganz blutleer; eine Reihe von Untersuchern helfen sich in diesem Falle, indem sie noch einen zweiten Gummiring zu Hülfe nehmen. Dies ist nicht immer nöthig, da sehr häufig die Fingerkuppe, wenn sie auch anfangs nicht ganz anämisch erschien, beim Nachlassen des Druckes im pneumatischen Ringe total anämisch wird, eine Beobachtung, welche vielleicht so zu deuten ist, dass der unter dem pneumatischen Fingerringe gelegene Gewebeantheil beim Nachlassen des Druckes auf die in der Fingerkuppe befindliche Flüssigkeit geradezu ansaugend wirkt.

Wichtiger erscheint mir ein Trick, dessen ich mich häufig bei Untersuchungen mit dem Tonometer mit bestem Erfolge bediente. Einzelne Autoren haben Gärtner vorgeworfen, dass seine Methode zu subjectiv sei. Um diesem Einwande zu begegnen und die Methode mehr objectiv zu gestalten, genügt es vor dem Nachlassen des Druckes in die anämische Fingerkuppe einen Einstich zu machen und nun auf das erste aus dem Stiche hervortretende Blutpünktchen zu achten. Dieser Zeitpunkt markirt sich deutlich und hat die ganze Bestimmung hiedurch objectiven Charakter bekommen. Geht man mit dem Drucke noch ein wenig mehr zurück, dann wird die Fingerkuppe dunkelroth und es quellen meist einige Tropfen Blutes aus der Einstichöffnung hervor. Es dürfte dieses Blut, besonders wenn man nicht gleich den ersten, sondern erst den zweiten Tropfen zur Untersuchung nimmt, in seiner Zusammensetzung wesentlich dem Blute der grösseren Gefässe entsprechen, da es aus Capillaren stammt, welche sich in Folge der vorangegangenen Anämisirung stark erweiterten. Es wird

1) Ich kann mich also der Ansicht Fellner's(8) „von der Unzuverlässlichkeit des Gärtner'schen Tonometers“ nicht anschliessen, wenn ich auch ohne weiteres zugebe, dass bei Verwendung dieses Apparates mehr Vorsicht nöthig ist, als bei anderen, speciell beim Apparate Riva-Rocci's, möchte aber andererseits betonen, dass die Gärtner'sche Methode eine höchst werthvolle Blutdruckbestimmungsmethode darstellt.

Digitized by Google

Sache weiterer Untersuchungen sein, festzustellen, wie weit diese Ueberlegung Berechtigung besitzt, und ob dieses Vorgehen bei Blutuntersuchungen auch behufs Erzielung vergleichbarerer Resultate von Nutzen sein könnte.

b) Blutdruckbestimmung nach Riva-Rocci.

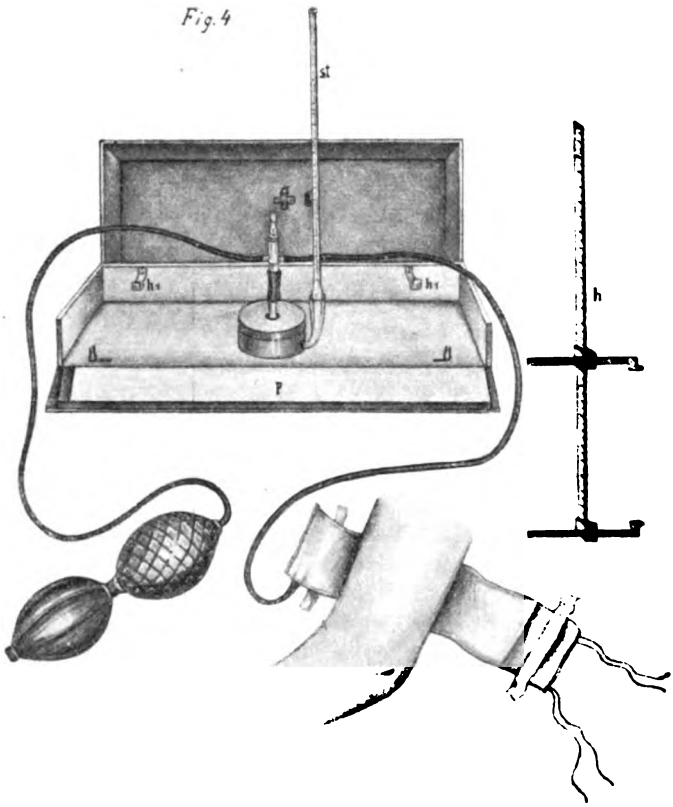
Bei dem von Riva-Rocci angegebenen Apparate wird der Puls einer peripheren Arterie durch einen centralwärts ausgeübten, gemessenen Druck zum Verschwinden gebracht.[1]) Der hierzu gerade nöthige Druck giebt den systolischen Blutdruck an. Der Apparat ist ebenso einfach in seinem Principe als leicht zu handhaben; da ausserdem die einzelne Blutdruckbestimmung sehr wenig Zeit erfordert, erklärt sich die allgemeine Beliebtheit dieses Instrumentes. Neben dem maximalen systolischen Blutdruck können wir mit diesem Apparate auch den diastolischen Blutdruck wenigstens annähernd bestimmen. Es zeigte Masing (9) an einem sehr instructiven Bilde, dass jener Druck, bei welchem der Puls eben untastbar wird, dem maximalen systolischen Blutdrucke entspricht, während jener Druck, bei welchem bei Nachlassen des Druckes in der Manschette die Pulse eben wieder in ihrer vollen Grösse auftreten, den diastolischen Druck anzeigt. Es hat dann Strasburger (10), ohne Kenntniss der Masing'schen Beobachtungen, dieselben Thatsachen festgestellt und die Bedeutung des Pulsdruckes, wie er die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdrucke nennt, eingehend zu begründen gesucht, während Sahli (11) behufs exacterer Bestimmung der beiden eben genannten Grössen die Sphygmographie verwendete und in seinem absoluten Sphygmogramm die wirkliche Grösse des Pulsdruckes zur Anschauung brachte.

Eine Fehlerquelle des Riva-Rocci'schen Apparates — die zu schmale Manschette Riva-Rocci's — hat v. Recklinghausen (12), der auch sonst die Methode eingehend auf ihre Genauigkeit prüfte, festgestellt; doch ist die Bedeutung dieser Fehlerquelle überschätzt worden, wie Bestimmungen des Blutdruckes mit breiter und schmaler Manschette bei demselben Individuum leicht ergeben. Immerhin dürfte es sich empfehlen, bei erwachsenen Menschen eine Armmanschette von mindestens 10 cm Innenbreite zu benützen und nur bei Kindern oder kleinen Erwachsenen von einer kleineren Manschette Gebrauch zu machen. Der weitere Vorschlag v. Recklinghausen's, die Aussenfläche der Armbinde mit einem Schutzbleche zu umgeben, besitzt wohl nur für den Fall Bedeutung, als man die Pulse aus der (mit Wasser gefüllten) Armbinde heraus zu schreiben beabsichtigt. Um nicht zweierlei Manschetten anschaffen zu müssen, benützt man auch bei einfacher Blutdruckbe-

1) Ich möchte die Gelegenheit nicht vorbeigehen lassen, ohne auf zwei Fälle aufmerksam zu machen, für welche man sich der gleichen Druckerzeugung mit Nutzen bedienen könnte: Die Venaesectio und die Bier'sche Stauung. Wer selbst wiederholt „zu Ader" gelassen hat, der weiss, wie schwer es mitunter ist, den richtigen Druck zur Stauung der Hautvenen zu erzielen. Mit der Manschette wird diese Aufgabe spielend leicht gelöst. Und noch mehr dürfte für die Bier'sche Stauung die Verwendung genau dosirter Compression Vortheile versprechen.

Digitized by Google

stimmung dieselbe Manschette, doch genügt für letztere selbstverständlich auch die aussen mit Segeltuch versehene, welche dabei leichter, besser transportabel und billiger ist. Auch diesen Apparat kann man transportabel gestalten, wenn man sich des oben beschriebenen Manometers (Fig. 2) bedient, dessen Hg-Gefäss man in einem eigenen kleinen Etui einschliesst, während sich Steigrohr, Gebläse und Armmanschette leicht im Gewande unterbringen lassen. Auch können alle Bestandtheile des Apparates gemeinschaftlich in eigenen Kästchen untergebracht werden, und stellen Fig. 4 und 5 zwei entsprechende Modelle dar.



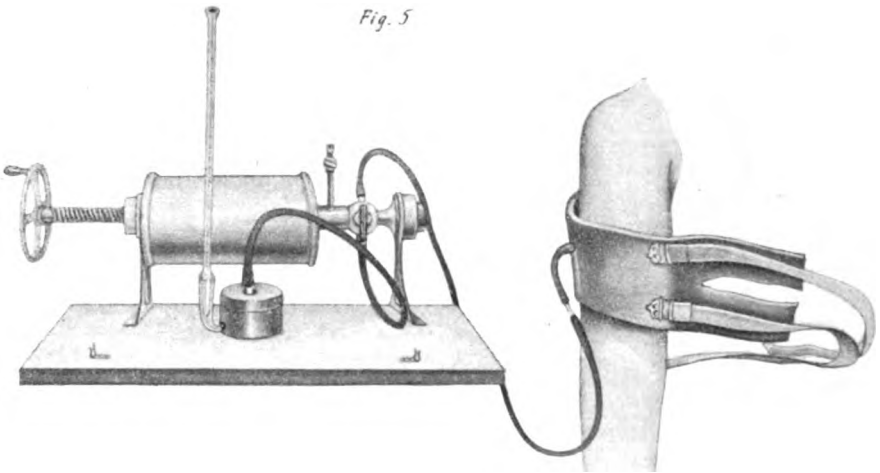
Der kleinere Apparat (Fig. 4) trägt auf dem Boden des Kästchens das schon früher beschriebene Hg-Gefäss in Metallhülse mit dem mittleren Fortsatze k zur Verbindung mit der Kreuzcanüle und dem seitlichen Tubus zur Einsetzung des Steigrohres (st), welch' letzteres bei Nichtgebrauch am Boden des Kästchens untergebracht wird. Ausserdem befinden sich im Kästchen eine Gummimanschette (mit oder ohne Metallbelag), das Gebläse, ein Dermatograph, Papier (P) und Bleistift, schliesslich ein Herzstab (h). Dieser besteht nach Art des Tasterzirkels aus einem mit Millimetertheilung versehenen Stabe, an welchem zwei Taster angebracht sind, von denen der eine unverschieblich, der andere längs des Stabes verschieblich erscheint. Diese beiden Taster sind in verticaler Richtung verstellbar und können nach der auf denselben befind-

Digitized by Google

lichen Eintheilung gleich hoch gestellt werden, so dass es mit Leichtigkeit gelingt, lineare Entfernungen über gekrümmten Flächen, die Herzgrössen zu messen. Bei Nichtgebrauch kann der Stab in die Klammern (h_1—h_1) eingesetzt werden.

Das zweite grössere Modell (Fig. 5) unterscheidet sich von dem kleineren dadurch, dass zur Druckerzeugung statt eines Gebläses eine Pumpe benutzt wird. Einer solchen bediente sich zur Druckerzeugung bereits Mosso; bei der Bestimmung nach Riva-Rocci zunächst v. Recklinghausen. Auf der Klinik E. H. Hering's sah ich ein solches Instrument (Riva-Rocci in der Modification Recklinghausen's) in Verwendung und bezog mit Hering's Einverständniss ein gleiches vom Mechaniker des Institutes[1]). Da v. Recklinghausen die Pumpe mit der Längsachse vertical gestellt hatte, war der Gebrauch derselben, wie ich bald sah, für die eine Hand — mit der anderen fühlt man den

Fig. 5



Puls —, sehr unbequem. Dies ist an meinem Apparate durch das Umlegen der Pumpe in die horizontale Ebene vollkommen vermieden und man kann nun bequem den Druck in der Manschette erhöhen oder vermindern und gleichzeitig die Pulsveränderungen beachten. Sehr schön kommen bei diesem Apparate die Pulse am Quecksilbermanometer selbst zur Ansicht; ja mitunter sind die Hg-Schwankungen im Steigrohre so gross, dass sie die exacte Ablesung hindern und man durch leichten Verschluss der Steigrohröffnung mittels einer Fingerkuppe die Schwankungen hemmen muss [oscillatorische Methode nach v. Recklinghausen[2]).

1) Alle hier angeführten Instrumente sind in vorzüglicher Ausführung bei J. Waraus, Mechaniker des Institutes für experimentelle Pathologie, Prag, Salmgasse, zu haben; der Preis des in Figur 4 abgebildeten Apparates beträgt ca. 60, des in Figur 5 abgebildeten ca. 100 Kronen.

2) Vorliegende Mittheilungen bildeten den Inhalt eines im Mai 1906 in Franzensbad und im October desselben Jahres in der „Wissenschaftlichen Gesellschaft deutscher

Digitized by Google

Auch die von mir verwendete Manschette weist einige Verbesserungen auf: das Schutzblech, welches mit der Aussenwand des Gummibeutels innig verbunden ist, ist ganz dünn, so dass die Manschette leicht zusammengerollt bezw. um den Arm gelegt werden kann; am Schutzbleche sind zwei Lederriemen mit Schnallen angebracht, welche einen raschen und festen Verschluss der Armbinde ermöglichen.

Einige Worte noch bezüglich des Vorganges bei der Blutdruckbestimmung mit diesem Apparate: Es empfiehlt sich nämlich, die Bestimmung in der Weise vorzunehmen, dass man den Druck in der Armmanschette rasch über Blutdruckhöhe steigert und nun denselben langsam sinken lässt, bis der Puls tastbar wird. Dieses langsame gleichmässige Sinken des Druckes erzielt man mit der Pumpe sehr exact durch entsprechendes Rückdrehen des Kolbens. An dem kleinen Apparate ist zu diesem Zwecke die Kreuzcanüle k verwendet, deren vierter freier Balken, wie bereits erwähnt, mit einer sehr feinen Oeffnung versehen ist. Auf diese wird ein mit regulirbarem Quetschhahn kl armirtes kleines Stück Gummischlauch aufgesetzt, so dass das Austreten der Luft, bezw. die Verminderung des Druckes auch hier genügend beherrscht wird. Das oben empfohlene Vorgehen bei der Blutdruckmessung rechtfertigt sich zunächst durch die mitunter vorhandene Empfindlichkeit der Gewebe

Aerzte in Prag" gehaltenen Vortrages. Es ist mir daher unmöglich in jenem Ausmasse als dies wünschenswerth wäre, die neueren, eingehenden Untersuchungen v. Recklinghausen's (13) zu berücksichtigen. v. Recklinghausen bespricht zunächst die drei nicht graphischen Blutdruckbestimmungsmethoden: die palpatorische, oscillatorische und sensatorische, und meint, dass die palpatorische Messung des maximalen Pulsdruckes etwas zu niedrige Werthe liefert, für die Bestimmung des minimalen Pulsdruckes aber überhaupt nur die oscillatorische und sensatorische Methode in Betracht käme (S. 407). — Diese Behauptungen stehen, sofern ich recht verstanden habe, im Widerspruch zu jener auf Seite 410, wo v. R. wörtlich sagt: „Doch dünkt mich das hübsche Janeway-Masing-Sahli-Strasburger'sche Verfahren bei genügender Breite der Manschette theoretisch richtig und einwandsfrei". Dieser Widerspruch scheint mir auch durch die weitere Bemerkung, dass die Strasburger'sche Art der einfach palpatorischen Bestimmung des minimalen Pulsdruckes „keine sehr genauen" Werthe liefern dürfte, nicht aufgehoben. —

Da v. Recklinghausen der oscillatorischen Bestimmungsmethode besondere Bedeutung beilegt, hat er in der Voraussetzung, dass Hg-Manometer für diesen Zweck ungeeignet seien, ein eigenes Instrument construirt, in welchem das Tonometer durch eine Bourdonröhre gebildet wird. — Für die palpatorische und sensatorische Methode kommen die Bedenken v. R.'s nicht in Betracht; bezüglich der oscillatorischen hat er gewiss im Allgemeinen recht, doch möchte ich betonen, dass die Hg-Oberfläche im Steigrohr meines Apparates beim Steigern des Manschettendruckes jede Pulsschwankung deutlich zeigt, und dass man mit Sicherheit die grossen und grössten Oscillationen erzielt (siehe Bemerkung oben im Texte). Dagegen sind die pulsatorischen Schwankungen der Hg-Oberfläche beim Sinken des Manschettendruckes gering und nur im Bereiche der grössten Oscillationen stark ausgeprägt. —

Sehr interessant dürfte jedenfalls ein Vergleich der graphischen und der anderen Methoden erscheinen. v. Recklinghausen, Erlanger (39) bezw. Erlanger und Hooker (40) haben bereits die in der Manschette vor sich gehenden Druckschwankungen graphisch registrirt; an dem von mir in Figur 5 dargestellten Apparate lässt sich eine der Erlanger'schen Vorrichtung sehr ähnliche bequem und gut anbringen und behalte ich mir vor, über die hier erlangten Resultate demnächst Mittheilung zu machen.

Digitized by Google

resp. Nerven mancher Menschen. Bestimmt man den Blutdruck durch langsames Steigern des Druckes bis zum Verschwinden des Pulses, so dauert die Bestimmung länger und wird in Folge dessen allzu schmerzhaft empfunden. Es ist nicht ausgeschlossen, ja wahrscheinlich, dass solche schmerzhafte Empfindungen den Blutdruck secundär beeinflussen. Ebenso spricht die häufig bei langsamem Steigern des Manschettendruckes eintretende Stauung im Vorderarme (Cyanose, Schwellung desselben), durch welche der Puls schlechter tastbar wird, bezw. früher dem palpirenden Finger verschwindet, sehr zu Gunsten der oben geschilderten Art der Blutdruckmessung, bei welcher man wenigstens bei der ersten Bestimmung, den Einfluss der Stauung auf den systolischen Blutdruck sicher vermeidet, wie die blosse Inspection des Vorderarmes selbst zeigt. Interessant ist dabei die auch schon von anderen erwähnte Thatsache, dass die ersten bei der Senkung des Manschettendruckes eintretenden Pulse kräftig sind, während die nächsten — selbst wenn man den Druck noch um ein weniges weiter sinken lässt — wesentlich kleiner, ja kaum tastbar erscheinen. Eine Reihe von Autoren (Strasburger-Fellner l. c.) hat das oben geschilderte Vorgehen bei der Blutdruckbestimmung empfohlen ohne allerdings der hierfür massgebenden Gründe eingehender Erwähnung zu thun; nur bei Gräupner und Siegel (14) findet sich das durch die Stauung verursachte „latente Oedem" hervorgehoben. Ein objectives Zeichen dieser Stauung, welches auffallender Weise nur bei Sahli (6) (S. 132) erwähnt erscheint, kann man bei Menschen mit sehr brüchigen Gefässen constatiren: Ausserordentlich zahlreiche, feinste punktförmige Hautblutungen nach der Druckbestimmung. Sie finden sich zunächst in der Ellenbeuge, dann aber auch am ganzen Vorderarm bis zu den Fingerwurzeln. An dieser Stelle sei noch auf eine andere Thatsache hingewiesen: Wiederholt man der Controlle wegen die Blutdruckbestimmung, dann beobachtet man häufig, dass der maximale Druck bei der zweiten Bestimmung niedriger erscheint, als bei der ersten, ja selbst bei der dritten noch etwas gegenüber der zweiten gesunken sein kann, z. B.

1.	Bestimmung	140—150	1.	Bestimmung	250+ ?
2.	„	130	2.	„	235
			3.	„	225—230

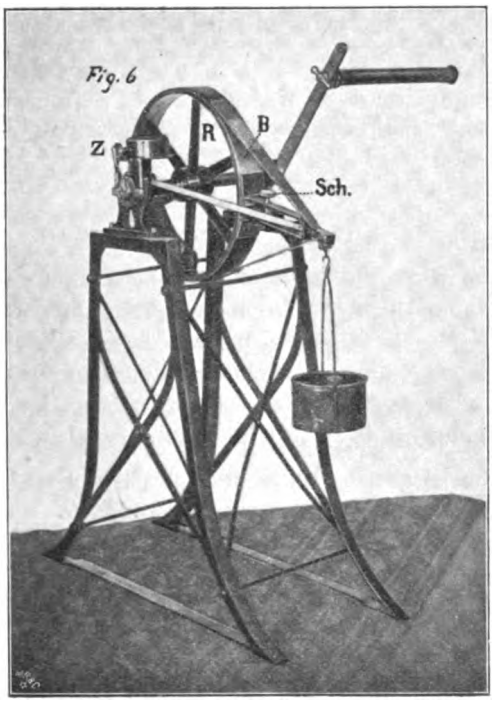
Zur Erklärung dieser Erscheinung, welche sich auch bei v. Recklinghausen angedeutet findet, könnte man zunächst an das Nachdauern der Stauung — des latenten Oedems — von der vorangehenden Messung denken: da man jedoch ein solches Verhalten des Blutdruckes beobachtet, auch wenn man genügend Zeit zwischen erster und zweiter resp. dritter Bestimmung verlaufen lässt und die Bestimmung erst zu einer Zeit vornimmt, zu welcher der Arm wieder sein altes Aussehen aufweist, muss man auch andere Erklärungsmöglichkeiten im Auge behalten.

c) Das Bremsergometer [Zuntz (15)].

Mit einigen Worten möchte ich, um das nöthige Instrumentarium vollkommen zu erledigen, den Apparat besprechen, welcher es gestattet,

Digitized by Google

genau dosirte Arbeit leisten zu lassen, das Bremsergometer von Zuntz (Fig. 6). Das Princip des Apparates ist leicht verständlich. Auf einem Rade R schleift ein Bremsband, welches bei verschiedener Belastung durch die Schraube Sch. verschieden stark angezogen werden muss, soll das an dem Bremsband hängende Gewicht bezw. der Aufhängepunkt desselben bei der Drehung bis zur Horizontalen gehoben und hier in Schwebe gehalten werden, für welchen Fall eben die Arbeitsleistung durch die Grösse des in Schwebe gehaltenen Gewichtes eindeutig bestimmt ist. Die bei einer Umdrehung zurückgelegte Arbeit ist gleich dem Producte aus dem gehobenen Gewichte und dem ideell zurückgelegten Weg, welch letzterer gegeben ist durch einen Kreis, dessen



Halbmesser vom Aufhängepunkt des Gewichtes zur Achse des Rades reicht. Bei der Mehrzahl der Apparate ist die Grösse des Halbmessers dieses Kreises auch am seitlichen Hebel eingravirt und beträgt dieselbe z. B. bei meinem Apparate 47,75 cm, so dass der Umfang des — ideell — zurückgelegten Weges bei einer Umdrehung gleich ist 3 m. Da die Zahl der Umdrehungen durch das Zählwerk Z automatisch verzeichnet wird, ist die Berechnung der jeweils geleisteten Arbeit sehr einfach. Gräupner (16) und nach ihm Baur (17), welche sich bei ihren Untersuchungen des Bremsergometers bedienten, haben den Fehler gemacht, als zurückgelegten Weg bei einer Umdrehung die Peripherie des Bremsrades, welche $1^1/_2$ m beträgt, anzusehen und ausserdem das Gewicht

Digitized by Google

der Hebel, sowie der angehängten Schale zu vernachlässigen. Das Gewicht des Hebels und der Waagschale sollte, wie ich mündlicher Aussprache mit Herrn Geheimrath Zuntz entnehme, vom Mechaniker ebenfalls am Waagebalken verzeichnet sein. Da diese Bestimmung an den letzten Apparaten vom Mechaniker unterlassen wurde, muss man das Gewicht dieser Theile selbst bestimmen, was so geschieht, dass man eine Federwaage von etwa 2—3 kg Tragkraft mit einem festen Bindfaden an der Ansatzstelle der Waagschale befestigt, das Bremsband durch weites Oeffnen der Schraube Sch. vollkommen lockert und nun die Last (Hebel und Waagschale) mit Hilfe der Federwaage so weit hebt, dass der Waagebalken horizontal steht, worauf man das Gewicht dieser Theile an der Federwaage abzulesen vermag.

Bei meinem Apparate beträgt das Gewicht von Hebelarm und Waagschale 1,9 kg. Gräupner und Baur rechneten, wenn sie z. B. 1 kg auf die Waagschale auflegten, die Arbeit einer Umdrehung $= 1 \times 1^1/_2 = 1^1/_2$ kgm, während die geleistete Arbeit thatsächlich betrug $(1 + \text{ca. } 2) \times 3$ m = ca. 9 kgm. In einer neueren Arbeit von Gräupner und Siegel ist wohl die Wegelänge einer Umdrehung richtig in Rechnung gesetzt, dagegen noch immer das Gewicht des Waagebalkens und der Waagschale vernachlässigt.

II. Klinische Beobachtungen.[1])

Die einfache Blutdruckbestimmung ohne Berücksichtigung des subjectiven Befindens des Untersuchten berechtigt uns nicht zu ernsteren Schlüssen über das Herz-Gefässsystem des Untersuchten. Es kann sehr wohl geschehen, dass eine Blutdruckmessung normale Werthe ergiebt bei einem Menschen, der an schwerer Herzschwäche leidet. Folgende Beobachtung möge diese Behauptung beleuchten:

1. Herr M. aus L., 67 Jahre alt, consultirte mich am 10. October 1905 wegen grosser Kurzathmigkeit. Die Untersuchung ergab: Herzaction frequent, etwas unregelmässig; keine Geräusche am Herzen hörbar. Leber ein wenig vergrössert tastbar. Im Harn Eiweiss. Der Blutdruck nach Gärtner: 100; dabei trotz des anscheinend normalen Blutdrucks nach jeder kleinsten Bewegung sehr kurzathmig. Am 19. Februar, resp. 27. März 1906 sah ich Herrn M. wieder, jetzt aber fühlte er sich wohl, konnte ohne grosse Anstrengung die Treppen steigen und nahm, ohne stärkere Cyanose zu zeigen, längere Zeit die Rückenlage ein. Das Herz schlug ruhig und gleichmässig, der Blutdruck betrug jetzt nach Gärtner: 145, nach Riva-Rocci: 150—155.

Diese Beobachtung zeigt, dass das Herz des Herrn M. im October 1905, obwohl der Blutdruck normal erschien, mit ungenügender Stärke arbeitete, und dass derzeit, soll der Kranke sich wohlbefinden, sein Blut mit einem Drucke von ca. 150 mm in die Gefässe geworfen werden muss. Der anscheinend normale Blutdruck von 100 Gärtner am 10. October 1905 war in diesem Falle für dieses Gefässsystem zu gering.

---

1) Bei den folgenden Bestimmungen bediente ich mich entweder des neuen „transportablen" Gärtner'schen oder des Riva-Rocci'schen Apparates, bei welch letzterem ich stets eine Manschette verwendete, welche entsprechend dem Vorschlage von Recklingshausen's eine Breite von ca. 15 cm besass und mit äusserem Schutzbleche versehen war. Die Messungen wurden stets im Liegen vorgenommen.

Digitized by Google

Diese Beobachtung lehrt uns zunächst, dass es durchaus nicht die Aufgabe des Arztes sein kann oder darf, einen erhöhten Blutdruck unbedingt herabsetzen zu wollen, da derjenige Blutdruck, bei welchem sich irgend ein Mensch wohl befindet, sein Blutdruckoptimum darstellt, d. h. jenen Blutdruck, welcher für das betreffende Gefässsystem nöthig ist zur Erhaltung der den Geweben entsprechenden Durchblutung, wobei wir nicht vergessen dürfen — und damit komme ich auf eine zweite Lehre, die wir dieser Beobachtung entnehmen können — dass dieses Wohlbefinden nur möglich ist, wenn das Herz auch über gewisse Reservekräfte verfügt, um den im Laufe eines Tages gegebenen wechselnden Ansprüchen genügen zu können.

Das Herz des Herrn M. besass im October 1905 gar keine nennenswerthen Reservekräfte, da schon geringste Bewegung, Lagewechsel des Kranken, Dyspnoe erzeugte. Die Prüfung der Leistungsfähigkeit eines solchen Herzens wird, wenn sie mit der Blutdruckbestimmung combinirt ist, rasch und sicher ein Urtheil über die Beschaffenheit des Herzgefässsystems bezw. über das Vorhandensein solcher Reservekräfte zu fällen gestatten. In dem Falle M. hatte ich diese Prüfung nicht nöthig, denn ich hatte den Kranken ein Jahr zuvor bei Wohlbefinden gesehen und damals bereits einen Blutdruck von 145 nach Gärtner constatirt. Ganz anders liegt die Sache, wenn man einen Kranken zum ersten Mal sieht; in diesem Falle wird eine derartige Bestimmung der Herzleistungsfähigkeit ausserordentlich werthvoll sein. In einer gross angelegten geistvollen Arbeit hat Fr. Kraus (18) von allgemeinen Gesichtspunkten aus auf die Bedeutung der Functionsprüfungen behufs Beurtheilung der Organbeschaffenheit überhaupt hingewiesen.

Specielle das Herz berücksichtigende Untersuchungen dieser Art haben eine Reihe von Autoren vorgenommen, vor allem Dehio (19), Masing (9) und Moritz (20), in der letzten Zeit besonders eingehend: Gräupner (16), Baur (17), Geisböck (21), Selig (22) und Gräupner und Siegel (14).

Im Allgemeinen kann man in Uebereinstimmung mit diesen Autoren sagen, dass nach Arbeitsleistung der Puls beschleunigt, die Athmung rascher erscheint, der Blutdruck erhöht ist. Nach ein bis zwei, längstens drei Minuten findet man dann — falls Herzgefässsystem normal ist — den Blutdruck zur Norm zurückgekehrt, Puls und Athmung normal frequent. Mitunter sinkt der Blutdruck eventuell nach vorangegangener Steigerung unter jene Höhe, welche er vor der Arbeitsleistung gezeigt hat, um sich allmälig zum Ruhewerthe zu erheben oder selbst über den Ruhewerth zu steigen und jetzt wieder zum Ruhewerthe abzusinken.

Eine Beobachtung dieser Art sei kurz skizzirt:

2. Herr Dr. R. aus T., 43 Jahre alt, klagt seit vielen Jahren über häufiges und sehr leicht eintretendes Herzklopfen; in der letzten Zeit hierbei auch Athembeklemmung. Die Untersuchung ergiebt normalen Lungenbefund, Herzaction verstärkt, Herztöne begrenzt, im Harne kein Eiweiss.

Digitized by Google

	Puls	Blutdruck (Gärtner)
Im Liegen (6. 1. 1906)	72	140
Arbeit am B. E. in 2 Min. bei 2 kg Bel.	96 Umdreh. = 1150 kgm	
sofort	140 regelmässig;	160
2. Min.	92	140
4. Min.	80 hie und da aussetzend	120
7. Min.	72	140

Gräupner und Siegel sprechen in jenen Fällen, in welchen der Blutdruck gleich nach der Arbeitsleistung unter den Ruhewerth gesunken erscheint, und sich nachher über denselben erhebt, um schliesslich zu demselben abzusinken, von „functioneller Insufficienz" — zu grosse Gefässwiderstände für das betreffende Myocard — im Gegensatz zu den Fällen „pathologischer Insufficienz", wo der nach der Arbeitsleistung gesunkene Blutdruck allmählich nur bis zum Ruhewerthe ansteigt — für welche Fälle sie eine primäre Myocardschwäche annehmen,

In beiden Fällen handelt es sich um Schwäche des Herzmuskels gegenüber der geforderten resp. geleisteten Arbeit, und wird es Aufgabe weiterer Untersuchungen sein festzustellen, ob die von Gräupner und Siegel angeführten, beide Formen unterscheidenden Momente (bei beiden Senkung unter den Ruhewerth; bei der functionellen Insufficienz nachher Ansteigen über diesen, bei der pathologischen nur Erhebung bis zum Ruhewerthe) einerseits, die hier gezogenen Schlüsse (bei der ersteren Form zu grosse Gefässwiderstände für ein sonst gesundes Herz, bei der zweiten primäre Schwäche des Herzmuskels) andererseits berechtigt sind.

Wie bedeutungsvoll die Vereinigung der Blutdruckmessung und Arbeitsleistung für die Beurtheilung des Herzgefässzustandes sei, mögen zunächst einige Beobachtungen bei an Arhythmia cordis Leidenden zeigen:

3. Herr D., 42 Jahre alt, litt seit Jahren an Herzklopfen und geringer Herzunregelmässigkeit, welch letztere das Eigenthümliche zeigte, dass sie vorzüglich orthostatischer Natur war und beim Liegen vollkommen verschwand. Am 2. März 1906 zeigte Herr D. nach Riva-Rocci einen Blutdruck von $\frac{135-140 \text{ systol.}}{90-95 \text{ diast.}}$ Puls 84, Arbeitsl. am Br. E.: durch 2 Min. bei 2 kg Bel. 86 Umdreh. ca. 1000 kgm. Der Puls zeigt gleich nachher eine Frequenz von 132, die Herzaction ist trotz dieser Beschleunigung auch im Liegen unregelmässig. Auf diese Erscheinung — Auftreten von Herzunregelmässigkeit trotz Pulsbeschleunigung nach Arbeitsleistung als Zeichen schwerer Herzmuskelveränderung — möchte ich vor allem die Aufmerksamkeit lenken und ihre Bedeutung in Analogie setzen zu jener von Mackenzie (19), in seiner Lehre vom Pulse betonten infausten Bedeutung der Herzunregelmässigkeit bei febriler Herzbeschleunigung. Auch in diesem Falle trügte die Beobachtung nicht: Herr D. ging wenige Wochen später plötzlich zu Grunde.

Das Gegenstück zu dieser Beobachtung bilden die folgenden zwei Krankheitsskizzen:

Digitized by Google

4. Herr B., 45 Jahre alt, leidet seit Jahren an Anfällen paroxysmaler Tachycardie, bei welcher die Beruhigung des Herzens typisch so rasch wie „das Einschnappen eines Messers" erfolgt. In den letzten Jahren war der Puls bei diesen Anfällen auch unregelmässig und zeigte sich der Blutdruck (23. September 1906) — Herr B. hat einen sehr aufregenden Beruf — leicht erhöht: Riva-Rocci $\frac{150-160}{120}$. Die Untersuchung ergiebt ausserdem eine Vergrösserung des Herzens nach links; die Herzdämpfung hat eine Breite von 8,2 cm; der Spitzenstoss ist 1 cm ausserhalb der Mamilla zu tasten. Nach Arbeitsleistung von ca. 850 kgm in 2 Minuten steigt der Puls auf 132; dabei bleibt die Herzaction vollkommen regelmässig, die Herztöne rein und nach 2 Minuten ist alles beruhigt. Der Blutdruck, der vorübergehend auf 190 gestiegen war, ist wieder 155, der Puls 88.

Wir können hier trotz der bereits vorhandenen, allerdings mässigen Arteriosklerose eine ernste Herzmuskelerkrankung ausschliessen.

5. Herr R., 43 Jahre alt, leidet seit 12 Jahren an starker Herzunregelmässigkeit. Der Puls (15. September 1906) 60—64, sehr unregelmässig, zeitweise ausgesprochene Bigeminie zeigend, dann wieder totale Irregularität. Blutdruck nach Riva-Rocci 135. Nach 2 Minuten Arbeit am Bremsergometer (2 kg Belastung, 63 Umdrch. = 756 kgm) zeigt der Puls eine Frequenz von 104 und ist vollkommen regelmässig. Der Blutdruck 145. In der zweiten Minute ist der Puls bereits wieder 64, zeigt seine alte Unregelmäsigkeit, der Blutdruck 135.

Auch hier sind wir nach dem Ablaufe des Versuches berechtigt, ernstere Herzmuskelveränderungen als Ursache der Herzunregelmässigkeiten auszuschliessen.

Es wäre wünschenswerth in Fällen dieser Art nach dem Vorgange Mackenzie's (23) bezw. Knoll's (24) und E. H. Hering's (25) Herzstoss, Arterien- und Venenpuls gleichzeitig zu verzeichnen. Wir würden durch Untersuchungen dieser Art ein sicheres Urtheil über die den Puls-Beschleunigungen, -Verlangsamungen und Unregelmässigkeiten zu Grunde liegenden Ursachen gewinnen; ja es dürften in dieser Weise vor und nach Arbeitsleistung ausgeführte Untersuchungen vielleicht werthvolle Beiträge liefern, betreffs der Frage nach der Bedeutung jener von Engelmann (26) in die Physiologie der Herzthätigkeit eingeführten Anschauungen, welche, allerdings von E. H. Hering (27) bestritten durch Wenckebach (28) in die Pathologie übertragen wurden, Anschauungen, nach welchen der normale Ablauf der rhythmischen Thätigkeit unseres Herzmuskels von 4 Factoren: Contractilität, Leitfähigkeit, Reizbarkeit und Reizauslösung beherrscht werden soll.

An diese Beobachtungen möge die folgende, welche gleichzeitig ein Beispiel pathologischer Insufficienz im Sinne Gräupner's darstellt, angeschlossen werden:

6. Frau G. aus P. consultirte mich am 24. September 1906 mit der Angabe, dass sie im Winter 1905 an ausserordentlich starken menstruellen Blutungen gelitten hätte; dabei war anfallsweise starkes Herzklopfen aufgetreten, mitunter auch Schwindel. Ein consultirter Frauenarzt fand die gynäkologischen Verhältnisse normal. Da die Anfälle von Herzklopfen immer stärker und stärker wurden, schliesslich auch mehr als 12 Stunden andauerten, die Kranke sich dabei sehr müde und matt fühlte, verständigte sie schliesslich ihren Hausarzt, welcher das Vorhandensein ausserordent-

Digitized by Google

licher Herzbeschleunigung und Herzunregelmäsigkeit im Anfalle constatirte und die Kranke behufs gemeinschaftlicher Berathung zu mir in die Ordination brachte. Die Untersuchung der stark abgemagerten Frau ergab normalen Lungenbefund; die Herzdämpfung zeigte eine grösste Breite von 7,5 cm, war leicht vergrössert; Spitzenstoss verstärkt tastbar; die Herztöne dumpf, keine Geräusche. Im Harne kein Eiweiss, kein Zucker. Der Blutdruck nach Riva-Rocci 190/135 (55).

Arbeitsleistung am Bremserg. bei 1 kg Belast. in 2 Min. 68 Umdreh. ca. 600 kgm.

	Puls	Druck
darauf sofort . . .	76	200
nach 1 Minute . . .	60 leicht unregelmässig	190/130
„ 3 „ . . .	60	170
„ 9 „ . . .	72	160/110
„ 11 „ . . .	—	190/130

Der Blutdruck sinkt also nach einer ganz minimalen unsicheren Blutdrucksteigerung um 30—40 mm, um sich dann ganz allmählich zum Ruhewerthe, jedoch nicht über denselben zu erheben.

Bemerkenswerth ist das Verhalten des Pulses; dieser zeigte auffallender Weise eine Verlangsamung und geringe Arhythmie, während die Auscultation des Herzens die dem Pulse entsprechende Zahl von Herzcontractionen ergab, es sich also nicht um frustrane Herzcontractionen (Quincke) handelte. Welche Bedeutung prognostisch einer solchen Verlangsamung der Herzaction nach Arbeitsleistung bezw. der dabei auftretenden Unregelmässigkeit zukommt, möchte ich derzeit offen lassen. Jedenfalls weist der Verlauf der Erkrankung im vorliegenden Falle auf besserungsfähige Veränderungen des Herzmuskels hin.

Wir hatten mit Rücksicht auf den hohen Blutdruck — ich komme hierauf später zu sprechen — die Diagnose auf „Allgemeine Arteriosklerose und Herzmuskelschwäche mässigen Grades“ gestellt.

Die Kranke stellte sich am 18. October wieder vor. Sie zeigte jetzt ein viel besseres Aussehen, hatte im Liegen nach Riva-Rocci einen Blutdruck von $\frac{175 \text{ (syst.)}}{130—150 \text{ (diast.)}}$ und einen Puls von 104, welcher vollkommen regelmässig war, während im Stehen 72 Pulse gezählt wurden, wobei jeder 3. Schlag aussetzte. Es handelte sich also wieder um orthostatische Arhythmie wie im Falle 3. Arbeitsleistung am B. E. in 2 Minuten bei 1 kg Bel. 65 Umdr. = 600 kgm.

	Puls		Blutdruck	
sofort	152	regelmässig,	190/130—140	(50—60)
in der 2. Minute	112	„	180/130	(50)
„ „ 3. „	104	„	170/130	(40)
„ „ 4. „	96	„	170/130	(40)
„ „ 6. „	96	„	170/130	(40)

Ein Vergleich des Verhaltens vom 24. September und 18. October zeigt, dass die Gefässveränderungen sich auch am 18. October im hohen Blutdrucke geltend machen, aber das Herz arbeitet ruhiger und sicherer, dementsprechend ist der Blutdruck schon in der Ruhe etwas niedriger und der Ablauf der Puls- und Blutdruckverhältnisse nach Arbeitsleistung nähert sich der Norm.

Digitized by Google

Und nun sei es mir noch gestattet, die Blutdruckverhältnisse bei einzelnen Krankheiten zu besprechen.

Zunächst den Blutdruck bei Erkrankungen der Schilddrüse bezw. bei M. Basedow.

Als ich vor einigen Jahren die Blutdruckbestimmungen bei den mich aufsuchenden Kranken regelmässig vorzunehmen begann, glaubte ich zunächst als auffallendstes Ergebniss einen niedrigen Blutdruck bei M. Basedow annehmen zu müssen.

Einige diesbezügliche Beobachtungen mögen als Belege dienen:

7. Fr. Dr. L. aus S., 29 Jahre alt, consultirte mich am 30. September 1904 wegen starken Herzklopfens und ausserordentlicher Schweisssecretion; dabei starke Abmagerung, Zittern der Hände; seit einem halben Jahre Auftreten eines Blähhalses. Objectiv: Deutliche Glotzaugen; Bryson'sches Zeichen. Tremor der Hände. Spur Zucker im Harn.

16. December	1904	Puls 120	Blutdruck (Gärtner)	70
26. Januar	1905	—	do.	80
3. Mai	1905	—	do.	100

8. Herr H. aus S., ein 30 jähriger Mann mit typischen Erscheinungen des M. Basedow — (Struma, Glotzaugen, leicht angedeuteter Graefe, Tremor der Hände, starke Schweissecretion, Pulsbeschleunigung) — zeigt am 14. December 1904 einen Blutdruck von 85—90 nach Gärtner, während derselbe am 8. März 1905, wo sich sein Zustand bereits wesentlich gebessert hatte und insbesondere die früher hartnäckigen Diarrhöen vollkommen geschwunden waren, bereits einen Blutdruck von etwa 100—110 aufwies.

Noch viel intensiver trat eine solche Blutdrucksenkung im folgenden Falle in Erscheinung:

9. Frau F. aus P., 47 Jahre alt, hat in den letzten Wochen um 12 kg abgenommen und leidet an ausserordentlicher Schwäche, starkem Herzklopfen. Objectiv zeigt dieselbe am 6. September 1905: Ausgesprochene Struma, angeblich erst seit wenigen Monaten; Augen etwas vorgewölbt, bleiben bei Bewegung nach unten zurück, Herzdämpfung nach links und rechts verbreitert, Herzaction unregelmässig, kein Geräusch. Im Harne kein Eiweiss, kein Zucker. Der Blutdruck nach Gärtner 55!

Ich sah diese Kranke noch einmal in P. selbst, (12. October 1905), wohin ich, da die Abmagerung trotz aller Pflege zunahm, gerufen wurde, in einem desolaten Zustande; sie starb Mitte October.

Bei Durchsicht der Literatur fand ich zu meiner grössten Ueberraschung betreffs des M. Basedow das gerade Gegentheil constatirt und insbesondere bei Gross (29), der den literarischen Nachlass Hensens (30) veröffentlichte, Angaben über Blutdrücke von 180—200 Riva-Rocci bei Basedow-Kranken im Alter von 15—20 Jahren (Verwendung der schmalen Manschette Riva-Rocci's!).

Nun könnte die Erklärung dieser Differenz vielleicht auch darin gesucht werden, dass die beiden Apparate Gärtner und Riva-Rocci gerade bei diesen Erkrankungsformen differiren könnten. Eine ähnliche Beobachtung bin ich selbst in der Lage vorzulegen:

10. Fräulein D. aus S., 23 Jahre alt, consultirte mich am 8. Februar 06 wegen ihrer starken Abmagerung; sie zeigte typischen Basedow: Struma parenchymatosa vascularis, starken Tremor der Hände, ausgesprochenen Graefe, starke Herzbeschleunigung. Der Blutdruck betrug nach Gärtner 90—100, nach Riva-Rocci 145.

Digitized by Google

Dass dies nicht allgemein zutrifft und auch bei Basedow-Kranken beide Apparate meist übereinstimmende Resultate geben, zeigen viele Beobachtungen, von denen eine anzuführen genügt:

11. Fräulein K. aus P. Diese zeigt knotige Struma, Glotzaugen, deutlichen Tremor der Hände, Herzbeschleunigung. Der Blutdruck wiederholt im Jahre 1905 und Anfangs 1906 gemessen ist ständig

nach Gärtner 125
„ Riva-Rocci 125/95

Dabei zeigt der eben mitgetheilte letzte Fall und viele andere, dass auch mit Riva-Rocci gemessen, der Blutdruck bei M. Basedow normale Werthe zeigen kann.

In der Folgezeit sah ich, dass allerdings auch die von Gross und anderen beobachteten, ausserordentlichen Blutdrucksteigerungen beim M. Basedow vorkommen, jedoch nicht an und für sich zum Wesen des Basedow gehören, sondern auf allgemeiner Arteriosklerose beruhen, welche hier früher und häufiger als bei anderen Menschen eintritt in Folge der ausserordentlich erhöhten Inanspruchnahme des Gefäss-Systems bei diesen Kranken.

Aehnliche Verhältnisse spielen ja auch, wie Geisböck in seiner inhaltsreichen Arbeit hervorhob, bei anderen Neurosen, insbesondere den Unfallkranken eine Rolle.

Ein Beispiel eines solchen gesteigerten Blutdrucks bei M. Basedow giebt folgende Beobachtung:

12. Frau W., 56 Jahre alt, consultirt mich im November 1904 wegen Schlaflosigkeit. Die Untersuchung ergiebt Struma, beschleunigte Herzaction. Ich stellte die Diagnose auf Strumaaffection (M. Basedow). Als ich dann im Januar 1905 den Blutdruck bestimmte, constatirte ich einen solchen von 220 nach Gärtner, von 220—225 nach Riva-Rocci und ergänzte meine Diagnose dahin, dass es sich um Arteriosklerose und M. Basedow handelt.

Es ist natürlich in solchen Fällen nur auf Grund längerer Beobachtung möglich zu entscheiden, welche Symptome durch die Erkrankung der Schilddrüse, welche durch Gefässveränderung ausgelöst sind und werden in Folge dessen Meinungsverschiedenheiten auch bezüglich der Behandlung schwer zu vermeiden sein.

Und nun möchte ich mit einigen Worten auf die durch die Arteriosklerose bedingten Veränderungen des Blutdrucks zu sprechen kommen, welche ja im Vordergrunde des Interesses stehen dürften. Ich freue mich, hier feststellen zu können, dass ich im grossen Ganzen zu ähnlichen Schlüssen gekommen bin, wie Geisböck bezw. Müller und seine Schüler.

Von vornherein kann man annehmen, dass die mit der Arteriosklerose gegebenen Veränderungen zu einer Steigerung der Widerstände für die Circulation führen und sobald sie allgemeiner Natur sind, mit einer entsprechenden Erhöhung des Blutdruckes beantwortet werden.

Nun beobachten wir aber gar nicht selten, dass Kranke zu uns kommen, welche geschlängelte, rigide Arterien und grossen Puls zeigen, über Schwindel (bei stärkerer Bewegung, bei Lagewechsel) klagen, ja

Digitized by Google

vielleicht bereits als sicheres Zeichen der Brüchigkeit ihrer Gefässe Schlaganfälle erlitten haben und deren Untersuchung keine Blutdrucksteigerung ergiebt. Z. B.:

13. Herr M. aus S., 59 Jahre alt, consultirt mich am 27. März 1906 wegen eines seit 14 Tagen bestehenden Schwindels, welcher mit Erbrechen einsetzte. Der Schwindel tritt nur bei Bewegung des Kopfes nach vorn oder rückwärts auf. Die Untersuchung ergiebt normale Athmung, Herz nach links vergrössert, Herzbreite ca. 9 cm. Herztöne begrenzt. Blutdruck nach Riva-Rocci 125/80—90, im Harn kein Eiweiss, kein Zucker.

Deutlicher und sicherer liegen die Verhältnisse noch in den beiden folgenden Beobachtungen:

14. Herr P. aus J., 64 Jahre alt, consultirt mich am 23. März 1906 mit der Angabe, dass er seit jeher nervös gewesen wäre. Am 5. December 1905 erwachte er früh mit rechtsseitiger Körperlähmung und Sprachstörung. Die noch immer vorhandene Schwäche des rechten Arms führt den Kranken in meine Sprechstunde.

Die Untersuchung ergiebt: Athmung normal, Herz nach links vergrössert, grösste Herzbreite 10 cm. Herztöne begrenzt, keine Verstärkung des 2. Aortentones, Puls 64, Blutdruck nach Riva-Rocci 120—130/90. Im Harne kein Eiweiss, deutlich etwas Zucker.

15. Herr T. aus L., 59 Jahre alt, litt seit Jahren an Stuhlverstopfung und Hämorrhoiden. Im September 1905 Anfall von Doppelsehen, mit Schielen, dabei schwere Zunge und Erbrechen.

Die Untersuchung des Auges ergab eine Parese des rechten obliquus superior. Die Herzdämpfung normal, die Herztöne an der Herzspitze verstärkt, an der Aorta begrenzt. Im Harn kein Eiweiss, kein Zucker. Blutdruck nach Gärtner 125—130. Am 5. März 1906 sehe ich den Kranken wiederum. Die Parese des Augenmuskels ist vollkommen geschwunden und klagt der Kranke jetzt über Schlaflosigkeit und Aengstlichkeit. Der Puls 72, der Blutdruck nach Riva-Rocci 135/100.

Die Zahl ähnlicher Beobachtungen liesse sich ausserordentlich vermehren. Bei oberflächlicher Betrachtung könnten dieselben einen irre machen; tritt man der Sache jedoch näher, so sieht man leicht, dass die Verhältnisse nur so und nicht anders sein können. Es handelt sich in diesen Fällen um die mehr senile Form der Arteriosklerose oder um unverbindlicher zu sprechen, um eine Arteriosklerose mehr localer Natur bezw. um Arteriosklerose der grösseren Gefässe. Nun lehrt uns bereits die Physiologie, dass die grössten Widerstände für den Kreislauf beim Uebergange von den kleinen zu den kleinsten Arterien gegeben sind, und dass zur Ueberwindung dieser Widerstände der grösste Theil des Blutdrucks benöthigt wird, was daraus mit Sicherheit hervorgeht, dass der Blutdruck vom Herzen zu den grossen und mittelgrossen Arterien hin sehr wenig abnimmt, während er in den Capillaren nur mehr $^1/_8$ bis $^1/_4$ des Aortendruckes beträgt. Veränderungen der grösseren Gefässe, besonders wenn sie nicht ausgedehnterer Natur sind, führen also nicht zu einer Erhöhung der Widerstände und können eine Erhöhung des Blutdrucks gar nicht zur Folge haben.

Diese Arteriosklerose der grossen Gefässe ist also nicht durch erhöhten Blutdruck, wohl aber durch eine Reihe anderer Erscheinungen charakterisirt.

Neben der schon eingangs hervorgehobenen Schlängelung der Gefässe,

Digitized by Google

die in vorgeschrittenen Fällen bis zur Bildung der bekannten „Gänsegurgelformation“ führt, sind es zwei bei der Blutdruckmessung auffallende Erscheinungen, die hier hervorgehoben werden mögen:

a) ein tiefer diastolischer Druck, und

b) die — mitunter schon bei niederem Drucke (50 mm) vorhandenen — grossen Pulse,

welche sich auch am Steigrohre durch die starken Oscillationen des Hg zu erkennen geben, und die wohl auf die verminderte Elasticität der Gefässe zurückzuführen sind.

Ganz anders müssen die Erscheinungen bei einer allgemeinen Arteriosklerose der kleinen Gefässe sein. Eine solche Veränderung bedeutet eine starke Erhöhung des Widerstandes für die Circulation und muss eine entsprechende Blutdrucksteigerung zur Folge haben. Thatsächlich beobachteten wir auch eine solche bis zur Höhe von 200, ja selbst 250 mm und darüber ohne sonstige krankhafte Veränderungen an den inneren Organen dieser Kranken feststellen zu können.

Diese Kranken fühlen sich jahrelang sehr wohl; zufällig, anlässlich irgend einer nebensächlichen Beschwerde den Arzt consultirend, findet dieser die enorme Blutdrucksteigerung oder es treten schliesslich kleine Herzbeschwerden, Herzklopfen, etwas Kurzathmigkeit beim Bergaufgehen, besonders im Beginne der Bewegung ein, welche den Kranken zum Arzte führen und die Aufmerksamkeit direct auf das Gefässsystem lenken. Sehr häufig wird diese Arteriosklerose auch von den Aerzten übersehen. Der Spitzenstoss ist bei dem häufig vorhandenen guten Ernährungszustande der Kranken nicht zu tasten, die Herzdämpfung ist nur ein wenig nach links vergrössert und die nicht allzu selten nach innen bis an den rechten Sternalrand nachweisbare leichte relative Herzdämpfung wird aus Furcht vor der in der Schule gelernten Ansicht, dass unter dem Brustbein keine Dämpfungen nachweisbar sind, ausser Acht gelassen.

Die Arterien selbst erscheinen dem tastenden Finger vielleicht ein wenig hart, aber diese Veränderung ist zu geringfügig, und so wird bei diesen Kranken Lungenblähung, Magenkatarrh etc. diagnosticirt, obwohl die Blutdruckmessung hier sofort die Sachlage klargestellt hätte.

Einzelne Beobachtungen mögen das Gesagte erhärten:

16. Herr W. aus Prag, 49 Jahre alt, consultirte mich am 26. Mai 1906 wegen Stechens im Rücken und krampfartiger Schmerzen in der Gallenblasengegend. Ein früher consultirter Specialist hatte Magenkatarrh diagnosticirt und den Kranken längere Zeit mit Magenausspülungen behandelt.

Die Untersuchung des Kranken ergiebt: Athmung vesiculär, Herz stark nach links, weniger nach rechts vergrössert. Grösste Herzbreite 11,2 cm. Herztöne begrenzt, 2. Aortenton verstärkt, Leber handbreit den Rippenbogen überschreitend: Milz nicht zu tasten; im Harne minimale Spur Eiweiss gleich Null, kein Zucker. Hämoglobingehalt nach Sahli 135 pCt., Puls 76, Blutdruck nach Riva-Rocci 200/110. Am 22. September 1906 Puls 64, Riva-Rocci 215/120. Hämoglobin nach Miescher-Fleischl 15,46 pCt.

Besonderes Interesse dürfte die folgende Beobachtung besitzen, bei welcher es sich um eine Unfallsache handelte.

Digitized by Google

17. Herr K. aus V., 41 Jahre alt, erlitt im November 1904 einen Unfall. Ein zur Begutachtung zugezogener College fand objectiv nichts bis auf leichte katarrhalische Erscheinungen in den Bronchien. Am 17. August 1906 kommt der Kranke zur Ueberprüfung seines Gesundheitszustandes in meine Ordination. Die Untersuchung ergiebt vollkommen normale Verhältnisse, dagegen zeigt Riva-Rocci einen Blutdruck von 180/130—140 und im Harne findet sich eine minimale Spur Eiweiss.

Es wäre in einem solchen Falle von ausschlaggebender Bedeutung gewesen, wenn schon im Jahre 1904 eine Blutdruckuntersuchung stattgefunden hätte (vergl. hierzu S. 152).

18. Herr Dr. E. aus P., 53 Jahre alt, klagt über Kurzathmigkeit bei Bergaufgehen, besonders im Beginn der Bewegung. Die Untersuchung des Kranken, bei dem von hervorragender Seite „Lungenblähung geringen Grades" diagnosticirt worden war, ergiebt ausgesprochene Herzvergrösserung nach links mit einer grössten Herzbreite von 9,5 cm. Herztöne begrenzt, nicht wesentlich verstärkt, im Harne kein Eiweiss, kein Zucker.

	Puls	Blutdruck
17. Juni 1906	68	165—170/130
8. Juli 1906	—	160
23. September 1906	—	165/120

Auch hier ist an der Diagnose: Allgemeine Arteriosklerose mässigen Grades nicht zu zweifeln.

Und nun noch eine diesbezügliche Beobachtung:

19. Herr G. aus L., 50 Jahre alt, leidet seit 2 Jahren an Schmerzen im Kreuze und Schwäche der Beine. Seit 14 Tagen auch etwas Athemnoth. Erst nachträglich, nachdem ich durch das Resultat der Untersuchung aufmerksam gemacht, entsprechend frage, giebt er an, viel Schwindel zu haben und Herzklopfen. Auch sagte er, dass es sich weniger um Schmerzen im Kreuze und in den Beinen, als um Schwäche handle. Die Diagnosen der Aerzte schwankten zwischen Wirbelsäulenentzündung, Tuberkel im Rückenmarke etc.

Die Untersuchung des Kranken ergab Vergrösserung des Herzens nach links, grösste Herzbreite 10,7 cm. Herztöne begrenzt, 2. Ton an der Aorta entschieden klingend. Puls 100, Blutdruck nach Riva-Rocci 225/180. Im Harne etwas Eiweiss, kein Zucker.

Dass so hohe Blutdrucksteigerungen ohne jede Spur von Eiweissausscheidung durch die Niere durch Jahre hindurch zur Beobachtung kommen, wird jeder bestätigen, der sich mit einschlägigen Untersuchungen beschäftigt.

Ich will aus der grossen Zahl mir diesbezüglich zur Verfügung stehender Krankengeschichten eine einzige anführen:

20. Herr S. aus P., 56 Jahre alt, erkrankte am 15. October 1905, wie er mir mittheilte, an Herzmuskelschwäche in Folge Coronarsklerose. Der Kranke ging nach dem Süden und hatte dort zweimal asthmatische Anfälle; häufig Schwindel. Nun hat der Schwindel bereits aufgehört, aber es besteht noch starke Schlaflosigkeit, wegen welcher er mich consultirt. Die Untersuchung (4. Juli 1906) lässt den stark verstärkten Spitzenstoss in der vordern Axillarlinie sehen, grösste Herzbreite 12,7 cm. 1. Ton an der Aorta unrein, 2. Ton klingend, Puls 92, Blutdruck nach Riva-Rocci 220/180. Im Harne keine Spur Eiweiss, kein Zucker.

Am 6. October. Herzdämpfung unverändert, Puls 76, Blutdruck 235/160. Im Harne keine Spur Eiweiss.

Digitized by Google

Nach unseren bisherigen Anschauungen wäre man wohl geneigt in der mitgetheilten Beobachtung einen Fall von „Schrumpfniere mit secundärer Blutdrucksteigerung“ zu sehen, wobei man darauf hinweisen könnte, dass das Fehlen von Eiweiss im Harne durch Monate und Jahre eine bei Schrumpfniere häufig beobachtete Erscheinung darstellt. Diesbezüglich möchte ich betonen, und damit komme ich auf eine weitere Reihe von Krankenbeobachtungen zu sprechen, dass die Nierenerkrankungen an und für sich nicht zur Blutdrucksteigerung führen müssen.

Zur Begründung dieser Behauptung sei es mir gestattet, aus der grossen Zahl einschlägiger Beobachtungen zwei ganz kurz mitzutheilen:

21. Herr F., 57 Jahre alt, steht seit vielen Jahren in meiner Beobachtung wegen chronischer Nierenentzündung, welche von mir zum ersten Male am 18. Juni 1899 constatirt wurde. Damals klagte der Kranke, welcher auch eine leichte Struma aufwies, über heftige Schmerzen im Herzen, hatte eine verstärkte Herzaction, das Herz war leicht nach links vergrössert, die Herztöne begrenzt, im Harne war etwas Eiweiss nachweisbar und mikroskopisch wenige Cylinder. Die Untersuchung am 11. October 1906 ergab einen ziemlich gleichen Befund; Herzdämpfung leicht nach links vergrössert, grösste Herzbreite 10 cm. Herzaction regelmässsig. Der 1. Ton an der Herzspitze leicht unrein, der 2. Ton begrenzt. Im Harne deutlich etwas Eiweiss (Esbach $^1/_2$ pM.). Mikroskopisch genau, wie seiner Zeit, ganz vereinzelte, kleine, leicht granulirte Cylinder. Der Blutdruck bei diesem Kranken nach Riva-Rocci bestimmt, hatte eine Höhe von 135/110, Puls 72. Nach Arbeitsleistung am B. E. in 2 Min. bei 2 kg Belast. 56 Umdreh. = 670 kgm.

	Puls	Druck
sofort	82	160/120 (40)
nach 1 Min.	80	165
„ 2 „	80	155/120 (35)
„ 3 „	76	145/110 (35)
„ 4 „	76	135/110 (25)

Diese Beobachtung zeigt, dass der Blutdruck trotz chronischer Nierenentzündung normal bleiben kann; das Verhalten des Blutdruckes nach der Arbeitsleistung aber beweist, dass es sich nicht etwa um ein an und für sich schwaches Herz handelte, sondern dass auch eine immerhin genügende Arbeitsleistung normal vollbracht wird, das Herz auch genügende Reservekraft besass.

Es ist interessant zu sehen, dass bei der in Folge der Arbeitsleistung eintretenden Blutdrucksteigerung der diastolische Blutdruck auch hier (siehe S. 150) ziemlich gleich bleibt und die Vergrösserung des Pulsdruckes durch die Erhöhung des systolischen Blutdruckes zu Stande kommt.

Das gleiche Verhalten zeigt:

22. Herr Ing. H. aus P. Dieser seit dem Jahre 1901 in meiner Beobachtung stehend, leidet seit 7 Jahren, vielleicht im Anschlusse an eine vor 8 Jahren acquirirte Lues, an Eiweissausscheidung durch den Harn. Die Untersuchung am 13. October 1906 zeigt eine ziemlich normale Herzdämpfung, die Herztöne schön begrenzt, nicht accentuirt, im Harne deutlich Eiweiss (Esbach über $^1/_2$ pM.). Die mikroskopische Untersuchung des Harns ergiebt spärliche leicht granulirte Cylinder. Der Blutdruck des Kranken nach Riva-Rocci 120/100 (20).

Digitized by Google

Constatiren wir also bei Fällen chronischer Nierenentzündung das Ausbleiben jeglicher Blutdrucksteigerung, dann wird auch die Frage ventilirt werden müssen, ob nicht in den früher citirten Fällen von Blutdrucksteigerung mit und ohne nachweisbare Nierenaffection, erstere von der Nierenaffection unabhängig ist, ja vielleicht das primäre darstellt. Wäre letzteres der Fall, dann könnte das in manchen Fällen von „Schrumpfniere" beobachtete Fehlen der Eiweissausscheidung so erklärt werden, dass es in diesen Fällen nur dann, wenn die Gefässverkalkung die Nieren bezw. gewisse Theile der Niere ergreift, zur Eiweissausscheidung kommt. Mit dieser Auffassung würden wir uns wieder jener von Gull und Sutton (31) vertretenen Anschauung nähern, nach welcher die Schrumpfniere Theilerscheinung der allgemeinen „Arterio-capillary-fibrosis" sein soll, einer Anschauung, welche durch die klinischen Beobachtungen wesentlich gestützt wird, und welche die bisher der Erklärung schwer zugängliche Blutdrucksteigerung bei Nierenerkrankungen des Räthselhaften entkleiden würde, wobei wir betonen müssen, dass diesbezüglich der pathologischen Anatomie die Entscheidung zukommt, und auch die neueren Untersuchungen, besonders die von Jores (32), der eben gegebenen Auffassung nicht widersprechen.

Bei dieser Gelegenheit sei es gestattet, noch ein Krankheitsbild zu streifen, auf welches in den letzten Jahren Geisböck die Aufmerksamkeit lenkte, die „Polycythaemia hypertonica", eine Krankheit, welche sich hauptsächlich unter dem Einflusse längere Zeit einwirkender nervöser Erregung und geistiger Ueberarbeitung entwickeln soll und deren hervortretendste Erscheinungen in einer ausserordentlichen Erhöhung des Blutdruckes und einer Vermehrung der rothen Blutzellen bestehen sollen. Diese Polycythämie hat nichts zu thun mit jener ohne Blutdrucksteigerung einhergehenden Polycythämie, wie sie bei Herzfehlern, Vergiftungen, bei verschiedenen Infectionskrankheiten und endlich als Krankheit sui generis mit Milz- und Lebervergrösserung verbunden, beschrieben wurde.

Geisböck bringt 18 Fälle, von denen 11 Eiweissausscheidung im Harn zeigten, 8 Schlaganfälle erlitten hatten. Zur Erklärung der in diesen Fällen bestandenen Blutdrucksteigerung recurrirte die Münchener Schule ursprünglich hauptsächlich auf Aenderung der Viscosität des Blutes. Nun ist es ja von vornherein zuzugeben, dass viscoseres Blut mit einer Erhöhung des Circulationswiderstandes gleichbedeutend ist und verstärkte Herzarbeit nöthig macht. Andererseits darf nicht vergessen werden, dass ein solches durch Viscositätserhöhung bedingtes Circulationshinderniss durch entsprechenden Nachlass des Tonus der Gefässe vollkommen ausgeglichen werden kann und ausgeglichen werden dürfte, eine Ansicht, welche vor allem Zuntz vertritt. Hiermit steht auch die Beobachtung im Einklange, dass eine Reihe von Polycythämien ohne Blutdrucksteigerung verliefen; so steht gegenwärtig ein Kranker, Herr Fr., in meiner Beobachtung, der eine Polycythämie von 9800000 rothen Blutzellen zeigt und einen Hämoglobingehalt von 18,1 pCt. nach Fleischl-Miescher, während der Blutdruck bei diesem Kranken nach Riva-Rocci 120—130/90 palpatorisch beträgt. Dass auch in diesen Fällen die

Digitized by Google

Polycythämie mit einer Erhöhung der Viscosität einhergeht, zeigen die Beobachtungen von Lommel (33)[1]. In richtiger Erkenntniss dieser Verhältnisse hat Geisböck in seiner Arbeit Blutdrucksteigerung und Polycythaemia, als einander coordinirte Erscheinungen aufgefasst; es wäre aber doch die Frage zu erwägen, ob nicht für eine Reihe von Fällen an den umgekehrten Zusammenhang gedacht werden muss — Abhängigkeit der Polycythämie von der Arteriosklerose.

Seit längerer Zeit habe ich in Folge dieses Gedankenganges bei Fällen von allgemeiner Arteriosklerose den Hämoglobingehalt bestimmt, in einzelnen Fällen auch Blutkörperchen-Zählungen vorgenommen und mich davon überzeugen können, dass thatsächlich der Hämoglobingehalt bei diesen Zuständen sehr häufig, besonders wenn die Krankheit und die mit ihr verbundenen degenerativen Organveränderungen noch nicht zu weit vorgeschritten waren, die Norm überschreitet und die Blutkörperchen-Zählung zumindest hoch normale Werthe für die Blutzellen ergiebt. So sehen wir in dem schon oben citirten Falle W. (S. 154) bei einem Blutdrucke von 215 einen Hämoglobingehalt von 135 nach Sahli, resp. 15,4 g Miescher-Fleischl.

Ich könnte auch hier zahlreiche Belege anführen, will mich aber auf einige ganz wenige Fälle beschränken:

23. Herr K., 62 Jahre alt, seit Jahren an abnormer Harnsäure-Ausscheidung durch die Nieren leidend (Gicht). Der Blutdruck nach Riva-Rocci 200/130, Puls 68, Hämoglobin nach Sahli 125, nach Fleischl 110, rothe Blutzellen über 5900000.

24. Herr Sch. aus A. zeigte im April 1904 im Harne Spuren Zucker. Später Harnsäure und rothe Blutzellen. Der Blutdruck nach Gärtner ergab am 20. April 1906 einen solchen von 160, dabei die Herztöne begrenzt, vielleicht eine Spur verstärkt. Am 29. April 1906 Ohnmachtsanfall auf der Strasse, welcher sich noch einmal wiederholt. Am 20. Mai 1906 Puls 80, Blutdruck nach Riva-Rocci 175/110, Hämoglobin nach Sahli 120, rothe Blutzellen 6900000.

25. Endlich Herr Sch. aus P., 53 Jahre alt, geht seit einigen Jahren wegen leichter Albuminurie und Gicht nach Karlsbad. Die Untersuchung ergiebt starke Vergrösserung des Herzens nach links, grösste Herzbreite 13 cm. 1. Ton an der Herzspitze ein wenig unrein, der 2. Ton verstärkt, über dem Sternum deutlich klingend. Die Arterien etwas geschlängelt, leicht hart sich anfühlend. Puls 104, Riva-Rocci 250/180. Im Unterleib Leber deutlich vergrössert, Milz ausserordentlich stark vergrössert, zeigt eine Länge von 19,6 cm. Hämoglobingehalt nach Sahli 120 pCt.

Wenn auch in den vorliegenden Fällen die Polycythämie resp. der Hämoglobingehalt nicht ausserordentliche Werthe aufweist, so sind doch ein hochnormaler Hämoglobingehalt[2]) und übernormale Werthe für die

---

1) Eine gleiche Beobachtung stammt aus jüngster Zeit von Glaessner (34).

2) Die Beobachtung Türk's (41) betreffs der Differenz in den Angaben des Sahli'schen Haemometers und jenen des Apparates Fleischl's kann ich bestätigen; doch war in meinen Bestimmungen die Differenz keine so grosse als in jenen Türk's. Zu meinem Bedauern muss ich bezüglich des Apparates Sahli's noch auf einen Fehler aufmerksam machen, der nach längerem unbenutzten Stehen meines Instrumentes in Erscheinung trat — das Auftreten dunklerer Streifen und Flecken in der Farbstofflösung —, eine Veränderung, welche den weiteren Gebrauch des Apparates unstatthaft

Digitized by Google

rothen Blutzellen vorhanden und damit erscheint die Berechtigung der oben aufgeworfenen Frage nach dem causalen Zusammenhange von Polycythämie und Arteriosklerose erwiesen. Vielleicht darf an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die Annahme eines solchen Causalnexus auch in der physiologischen Beobachtung werthvolle Unterstützung findet. Es ist bekannt, dass Sauerstoffmangel der Gewebe (Höhenklima) die Hämopoese anregt. —

Sauerstoffmangel wird aber durch jede ungenügende Blutzufuhr zu den Gewebszellen herbeigeführt, also auch durch eine so starke arteriosklerotische Veränderung der Arteriolen, dass es zu erheblicher Blutdrucksteigerung kommt.

Hier begegnen sich der abnorm hohe Blutdruck in Folge Verengung der Arteriolen und der abnorm niedrige in Folge ungenügender Muskelkraft des Herzens oder uncompensirter Herzfehler in dem gleichen Ergebniss: mangelhafte Sauerstoffversorgung der Gewebe, und daher auch in der gleichen secundären Wirkung: Vermehrung der Erythrocyten.

Dabei könnte man für die Fülle excessiver Polycythämie mit Blutdrucksteigerung vielleicht mit Bezug auf die Versuche Franz Müller's (34), welcher bei Beschränkung der Blut-, oder allgemeiner gesprochen, der Sauerstoffzufuhr zum Knochenmark eine vermehrte Entleerung junger, rother Blutzellen in die Circulation nachwies — die weitere Annahme machen, dass eine, vor Allem in den blutbildenden Organen entwickelte Arteriosklerose zu Reizzuständen in den letzteren geführt hat.

Es werden wohl speciell darauf gerichtete Untersuchungen Klarheit in dieser Richtung bringen.

Blutdrucksteigerungen werden selbstverständlich durch verschiedene Ursachen, nicht nur durch Arteriosklerose bedingt; auch rein nervöse Einflüsse können eine solche herbeiführen, wobei wir auch auf die durch chemische Reize ausgelösten Blutdrucksteigerungen nervöser Natur (Urämie) nicht vergessen wollen.

Es wird sich nur fragen, ob die hier zu beobachtenden Steigerungen des Blutdruckes längere Dauer besitzen und ob nicht für eine gewisse Zahl solcher Fälle ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Blutdruckerhöhung und nervösen Zuständen angenommen werden muss, als es für die gleichen Erscheinungen bei M. Basedow (S. 152) geschah.

Allerdings sehen wir in der Praxis häufig z. B. nach Darreichung von Jodsalzen oder nach Badekuren deutliche Verminderungen vorher längere Zeit bestandener Blutdrucksteigerungen. Ob diese „Gefässkrisen [nach Pal (36)] auf den sehr fraglichen Rückgang arteriosklerotischer Veränderungen oder auf Verminderung der Viscosität des Blutes zu beziehen sind oder ob nicht vielmehr der Ausfall abnormer nervöser Reize auch hier maassgebend ist, dürfte vor der Hand schwer zu entscheiden sein, wie folgender Fall lehrt:

---

erscheinen liess. Bezüglich des Instrumentes von Fleischl-Miescher möchte ich hervorheben, dass die Farbe des Keils, wenigstens in meinem Apparate, nicht vollständig mit der Farbe der Blutlösung übereinstimmt, sondern einen Stich ins Blaue zeigt, wodurch die Bestimmungen erschwert sind.

Digitized by Google

26. Frau K., 60 Jahre alte Tabakverlegerin, kommt am 13. November 1905 in meine Ordination mit der Klage über Uebelkeiten von Magen, Schwindel, Schmerzen in der Herzgegend, grossen Angstzuständen, welche letzteren mit der Furcht vor den damals in der Stadt drohenden grossen Unruhen begründet wurden.

Die Untersuchung ergab: Lungenbefund normal. Herztöne begrenzt, etwas accentuirt. Im Unterleibe normale Verhältnisse. Im Harn deutlich Eiweiss, kein Zucker.

Blutdruck nach Gärtner: 200. Die Kranke bekam eine bestimmte Diät verordnet, daneben warme Bäder und etwas Karlsbader Trinkkur.

Am 20. November. Blutdruck unverändert.

27. November: Blutdruck nach Gärtner 220! Im frisch entleerten Harn nach dem Centrifugiren mikroskopisch neben reichlichen Leukocyten ein deutlicher, granulirter Cylinder. —

Therapeutisch wurde nun neben der Trinkkur Jodsalz innerlich verordnet.

Am 11. December kommt die Kranke wieder, mit der Angabe sich sehr wohl zu fühlen. Im Harn ist kaum eine Spur Eiweiss nachweisbar; der Blutdruck (nach Gärtner) 150—160.

Es dürfte in diesem Falle, mit welchem ich die Auslese meiner Beobachtungen schliessen will, sehr schwer sein zu entscheiden, ob die Medicamente oder die inzwischen eingetretene psychische Beruhigung — die Demonstrationen waren ohne Ausschreitungen abgelaufen — hier von wesentlicherem Einfluss waren.

Es wäre sehr verlockend, nun noch die Blutdruckverhältnisse im Verlaufe der verschiedenen Herzfehler zu besprechen; zu zeigen, welche Vertiefung unseres Verständnisses der Erscheinungen durch die Bestimmungen des Blutdruckes in den verschiedenen Phasen des Krankheitsverlaufes angebahnt ist und wie auch unser therapeutisches Handeln hierdurch beeinflusst wird; nachzuweisen, dass die Digitalis nicht an und für sich den Blutdruck steigert, sondern ganz entgegengesetzte Wirkungen setzt, das eine Mal ein schwaches Herz kräftigt, die Herzaction regelt, den gesunkenen Blutdruck hebt (Fall 1), das andere Mal, bei hohem Blutdruck gereicht, durchaus keine weitere Steigerung desselben herbeiführt, sondern einerseits das erregt und beschleunigt thätige Herz zu ruhiger Thätigkeit bringt, andererseits die Gefässspannung mildert und dadurch den abnorm hohen Blutdruck — die Hochdruckstauung Sahli's (37) — beseitigt; festzustellen, wie segensreich sich für unsere Herzkranken die von Kussmaul angebahnte, von den Nauheimer Aerzten, vor Allem Groedel (38) energisch durchgeführte continuirliche Digitalistherapie gestaltet. —

Doch würde ich damit die mir gesetzte Aufgabe überschreiten; auch genügen die mitgetheilten Thatsachen um die Eingangs gemachte Behauptung von der Bedeutung der Blutdruckmessung zu rechtfertigen, zu deren allgemeiner Verwendung bei der Krankenuntersuchung beizutragen vorzüglich Zweck und Ziel vorliegender Ausführungen war.

Literatur.

1. Waldenburg, Die Messung des Pulses und des Blutdrucks am Menschen. Berlin 1880. Hirschwald.
2. v. Basch, Der Sphygmomanometer und seine Verwerthung in der Praxis. Berl. klin. Wochenschr. 1887. — Ueber die Messung des Blutdrucks am Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. II. S. 79.

Digitized by Google

3. A. Loewy und H. v. Schrötter, Untersuchungen über die Blutcirculation beim Menschen. Berlin 1905. Hirschwald.
4. Gärtner, Ueber einen neuen Blutdruckmesser. Wiener med. Wochenschr. 1899. — Ueber das Tonometer. Münch. med. Wochenschr. 1900. — Ueber das Tonometer. III. Mittheil. Münch. med. Wochenschr. 1904.
5. Riva-Rocci, Un nuovo Sfigmomanometro. Gazz. med. di Torino. 1896. — La tecnica della sfigmomanometria. Gazz. med. di Torino. 1897.
6. Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 4. Aufl. 1905.
7. Martin, Technisches über das Riva-Rocci'sche Sphygmomanometer und Gärtner's Tonometer. Münch. med. Wochenschr. 1903.
8. Fellner, Klinische Beobachtungen über Blutdruck, pulsatorische Druckzunahme (Pulsdruck) . . . Deutsches Archiv f. klin. Med. 84. Bd. 1905.
9. Masing, Ueber das Verhalten des Blutdrucks des jungen und des bejahrten Menschen bei Muskelarbeit. Deutsches Archiv f. klin. Med. 74. Bd. 1902.
10. Strasburger, Ein Verfahren zur Messung des diastolischen Druckes und seine Bedeutung für die Klinik. Zeitschr. f. klin. Med. 54. Bd. u. Verhandl. d. Congresses f. innere Medic. 1904. — Ueber Blutdruck, Gefässtonus und Herzarbeit. Deutsches Archiv f. klin. Med. 82. Bd. 1904.
11. Sahli, Ueber das absolute Sphygmogramm. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. 81. u. 82. Bd.
12. v. Recklinghausen, Ueber Blutdruckmessung beim Menschen. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 46. Bd. 1901.
13. v. Recklinghausen, Unblutige Blutdruckmessung. I., II. u. III. Abhandlung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 55. Bd. 1906.
14. Gräupner u. Siegel, Ueber functionelle Untersuchung der Herzarbeit vermittelst dosirbarer Muskelthätigkeit. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 3. Bd. 1906.
15. Zuntz, Zwei Apparate zur Dosirung und Messung menschlicher Arbeit (Bremsergometer). Centralbl. f. Physiol. 1898. S. 502 und Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899. S. 372.
16. Gräupner, Die mechanische Prüfung und Beurtheilung der Herzleistung. Berl. Klinik. 1902. December.
17. Baur, Zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit des Herzens. Verhandlungen des XXI. Congr. f. inn. Med.
18. Fr. Kraus, Die Ermüdung als ein Maass der Constitution. Bibliotheca medica. DI. Heft 3. 1897. — Ueber den Werth „functioneller" Diagnostik. Deutsche med. Wochenschr. 1902.
19. Dehio, Ueber das Altern des Herzens. Petersb. med. Wochenschr. 1901.
20. O. Moritz, Der Blutdruck bei Körperarbeit bei gesunden und herzkranken Individuen. Deutsches. Arch. f. klin. Med. 77. Bd.
21. Geisböck, Die Bedeutung der Blutdruckmessung für die Praxis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 85. Bd. 1905.
22. Selig, Die functionelle Herzdiagnostik. Prager med. Wochenschr. 1905.
23. J. Mackenzie, Die Lehre vom Puls. (Uebersetzt von Dr. A. Deutsch.) Alt. Frankfurt a. M. 1904.
24. Knoll, Beiträge zur Lehre von der Blutbewegung in den Venen. I., II. und III. Mittheil. Pflüger's Arch. 72. u. 73. Bd. 1898.
25. E. H. Hering, Zur experimentellen Analyse der Unregelmässigkeiten des Herzschlages. Pflüger's Arch. 82. Bd. 1900.
26. Th. W. Engelmann, Arbeiten in Pflüger's und Du Bois' Archiv. Besonders: a) Ueber den Einfluss der Systole auf die motorische Leitung in der Herzkammer, mit Bemerkungen zur Theorie allorhythmischer Herzstörungen. Pflüger's Archiv.

Digitized by Google

Bd. 62. 1896. — b) Ueber den Ursprung der Herzbewegungen . . . Pflüger's Arch. Bd. 65. 1896. — c) Ueber die physiologischen Grundvermögen . . . Arch. f. [Anat. u.] Physiologie. 1903.

27. E. H. Hering, Ueber die gegenseitige Abhängigkeit der Reizbarkeit, der Contractilität und des Leitungsvermögens der Herzmuskelfasern. Pflüger's Archiv. 86. Bd. 1901.

28. K. Wenckebach, Die Arrhythmie als Ausdruck bestimmter Functionsstörungen des Herzens. Leipzig 1903. W. Engelmann.

29. A. Gross, Zur Kenntniss der pathologischen Blutdrucksänderung nach Beobachtungen von weil. D. H. Hensen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1902. 74. Bd. S. 298.

30. Hensen, Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutdrucks. Deutsches Arch. f. kl. Med. 1900. 67. Bd. S. 436. (Suchte bereits den diastolischen Druck bezw. die wirkliche Pulsgrösse (den Pulsdruck) festzustellen, dessen Höhe er normaler Weise auf 5—20 mm angiebt.)

31. Gull and Sutton, citirt nach Birch-Hirschfeld, Lehrbuch d. pathol. Anat. 2. Aufl. 1885. S. 689.

32. Jores, Ueber die Arteriosklerose der kleinen Organarterien und ihre Beziehungen zur Nephritis. Virchow's Archiv. 178. Bd. und: Wesen und Entwickelung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903. Bergmann.

33. Lommel, Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 2541.

34. Glaessner, Wiener klin. Wochenschr. December 1906.

35. Fr. Müller, Experimentelle Beeinflussung der Knochenmarkfunction. Deutsche Medicinalzeitung. 1901, und: Zuntz, Löwy, Müller, Caspary, Höhenklima und Organveränderungen. Deutsches Verlagshaus Bong u. Co. 1906. S. 182. Tafel I.

36. Pal, Gefässkrisen. Leipzig 1905. Verlag S. Hirzel.

37. Sahli, Herzmittel und Vasomotorenmittel. XIX. Congr. f. inn. Med. 1901.

38. Groedel, Bemerkungen zur Digitalisbehandlung bei chronischen Kreislaufsstörungen. XVII. Congr. f. inn. Med. 1899.

39. Erlanger, A new instrument for determining the minimum and maximum blood-pressures in man. John Hopkins hospital reports. XII. 1904.

40. Erlanger a. Hooker, An experimental study of blood pressure and of pulse-pressure in man. John Hopkins hospital reports. Bd. XII. 1904.

41. Türk, Ueber den Färbeindex der rothen Blutkörperchen. Münch. med. Wochenschrift. 1907.

Digitized by Google

VI.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie in Lemberg.

Blutveränderungen bei thermischen Einflüssen.

Von

Privatdocent Dr. **E. Biernacki** und Assistent Dr. **Th. Holobut.**

Nachdem Toenissen[1]) als Erster eine Zunahme der rothen Blutkörperchen nach dem Gebrauche kalter Bäder beobachtet hatte, ist in letzten 10 bis 15 Jahren eine Reihe von Untersuchungen über den Einfluss thermischer Agentien auf das Blut veröffentlicht worden [E. Grawitz[2]), Rovighi[3]), W. Winternitz[4]), Knöpfelmacher[5]), A. Löwy[6]), v. Oordt[7])]. Die Untersuchungen wurden meistens an gesunden und kranken Menschen anlässlich hydropathischer bezw. therapeutischer Proceduren (kalte Douchen, Bäder, römische Bäder, Schwitzapparate) ausgeführt und betrafen — einzeln oder parallel — die Blutkörperchen, den Wassergehalt oder das specifische Gewicht des Gesammtblutes und des Serums: zum grössten Theil wurde dabei das Augenmerk auf diejenigen Blutveränderungen gerichtet, welche nach Anwendung kurzdauernder Proceduren zum Vorschein kamen. Die Resultate fielen ziemlich gleichlautend aus: abgesehen von der Vermehrung der Zahl der weissen Zellen (sogenannte Kälteleukocytose) im Capillarblute nach Einwirkung der Kälte (Rovighi, W. Winternitz, Knöpfelmacher), stellte man auch Zunahme der rothen Blutkörperchen und der Blutdichte

1) Toenissen, Einiges über Blutkörperchenzählung in Krankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1888.

2) E. Grawitz, Klinisch-experimentelle Blutuntersuchungen. Zeitschr. f. klin. Med. 1892. Bd. 21. 1893. Bd. 22. — Klinische Pathologie des Blutes. Berlin. 1902. S. 54—65.

3) Rovighi, cit. nach Limbeck.

4) W. Winternitz, Centralbl. f. inn. Med. 1893.

5) Knöpfelmacher, cit. nach E. Grawitz.

6) A. Löwy, Ueber Veränderungen des Blutes durch thermische Einflüsse. Berl. klin. Wochenschr. 1896. No. 41.

7) v. Oordt, Ueber Veränderungen von Blutdruck, Blutzusammensetzung, Körpertemperatur, Puls und Athmungsfrequenz durch Einwirkung kühler Luft auf den nackten Menschen. Zeitschr. f. diät. u. phys. Therap. Bd. 9. H. 6—8.

Digitized by Google

[E. Grawitz, Breitenstein[1]), E. Becker[2])] nach kurzdauernden kalten Douchen und Bädern fest, während nach einer längeren Kälteeinwirkung Friedländer[3]) Abnahme des specifischen Gewichtes des Gesammtblutes constatirte. Was den Einfluss der Wärme betrifft, so fand A. Löwy bei Kaninchen, welche er 3 bis 48 Stunden bei 30 bis 60° C. gehalten hatte, Abnahme der Blutdichte und (in ein Paar Versuchen) Herabsetzung der Blutkörperchenzahl. In einigen Versuchen trat jedoch eine entgegengesetzte Erscheinung ein, was A. Löwy auf einen Versuchsfehler zurückzuführen geneigt ist. Es kam aber in analogen früheren Versuchen von E. Grawitz (warme Bäder von 32° R. 15 Minuten lang) sowohl Zunahme der Blutdichte, als auch — zwar seltener — Abnahme derselben zum Vorschein; zu ganz ähnlichen Resultaten kam auch in letzterer Zeit Rzetkowski[4]), der seine Kranken im Fillenius'schen Apparate 30 bis 45 Minuten lang bei 70 bis 80° C. hielt und die Blutkörperchenzahl, das specifische Gewicht des Gesammtblutes und des Serums sowohl während des Aufenthaltes im Apparate als nach dem Verlassen desselben untersuchte. Nur Miklaszewski[5]) findet in allen seinen 25 Beobachtungen (an Kranken) Abnahme der Blutkörperchenzahl und des Wassergehaltes im Gesammtblute nach Anwendung eines Schwitzapparates.

Die Versuche mit warmen, römischen etc. Bädern möchte E. Grawitz aus der Reihe der Untersuchungen über die Wirkung thermischer Einflüsse gerne absondern, weil man dabei auch mit dem Einfluss des Schwitzens zu thun hat.

Was nun die Entstehungsweise von Blutveränderungen unter thermischen Einflüssen betrifft, so werden dieselben von vielen Forschern, und ganz besonders von E. Grawitz in eine Reihe mit den durch die Blutdruckschwankungen verursachten Veränderungen gestellt, d. h. sie werden auf diejenigen Momente bezogen, welche Ludwig, Landois, Cohnstein und Zuntz klarstellten. Die Anwendung von Kälte, als ein Reiz, bewirke Steigerung des Gefässdruckes, daher Zunahme der Blutkörperchenzahl und der Blutdichte; dagegen führt die Wärme Relaxation der Gefässe nebst Abnahme des Blutdruckes und in Folge dessen, ganz ähnlich wie bei Amylnitrit — Abnahme der Blutkörperchenzahl und der Blutdichte herbei. „Wenn Friedländer bei länger dauernder Kälteeinwirkung Abnahme der Blutdichte findet, so muss dies eben der Fall sein, weil eine lange Kälteeinwirkung zur Vasomotorenlähmung führt" — sagt

1) Breitenstein, Beiträge zur Kenntniss der Wirkung kühler Bäder auf den Kreislauf Gesunder und Kranker. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1896. Bd. 37.

2) E. Becker, Ueber die Veränderungen des Blutes durch vasomotorische Beeinflussungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1901. Bd. 70.

3) Friedländer, cit. nach E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes.

4) Rzetkowski, O wplywie silnego pocenia sie na sklad krwi. (Ueber den Einfluss starken Schwitzens auf die Blutzusammensetzung.) Medycyna. 1903.

5) Miklaszewski, Badania doswiadczalne nad wplywem lazri suchych na uklad krazenia i krew. (Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von römischen Bädern auf das Circulationssystem und das Blut.) Polskie Archivum nauk biologicznych i lekarskich. (Polnisches Archiv für biologische und medicinische Wissenschaften.) 1904. B. II. H. 3. S. 247.

Digitized by Google

E. Grawitz. In Bezug auf den näheren Mechanismus gehen aber die Ansichten verschiedener Forscher ziemlich weit auseinander. A. Löwy spricht im Sinne von Cohnstein und Zuntz von verschiedener Vertheilung der Blutkörperchen im Gefässsystem: die Abnahme der Blutzellen in grossen Gefässen — Löwy untersuchte das Blut eben aus solchen Gefässen — solle von einer Blutkörperchenstase in peripherischen Gefässen herrühren. Es fand aber Becker nach kalten Douchen und Bädern gleiche Blutveränderungen im capillaren und venösen Blute (bei einem und demselben Subjecte): somit stellt sich E. Grawitz auf den Standpunkt, dass die Zunahme der Blutdichte nach Kälteeinwirkung auf einem vermehrten Austritt von Flüssigkeit (Plasma) aus den Gefässen beruht, während bei Einwirkung der Wärme und dem dadurch bedingten Sinken des Blutdruckes ein vermehrter Uebertritt von Flüssigkeit (Gewebelymphe) in die Blutbahn zu Stande kommt — inde Abnahme der Blutdichte.

Endlich sei erwähnt, dass manche Autoren die eventuelle Steigerung der Blutkörperchenzahl nach Wärmeeinwirkung auf eine vermehrte Neubildung (Steigerung der Function der hämatopoetischen Apparate), bezw. ein vermehrtes Auslaugen der Blutkörperchen aus dem Knochenmarke, Milz und dergleichen (Rzetkowski) und die Abnahme der Blutkörperchenzahl auf einen vermehrten Zerfall derselben (Miklaszewski) zurückführen wollen (wenigstens zum Theil). Schon früher gaben Reineboth und Kohlhardt[1]) an, dass nach 5 Minuten langen intensiven Abkühlungen der Kaninchen eine Auflösung von rothen Blutkörperchen mit Hämoglobinämie eintrete, d. h. dass die Abnahme der Blutkörperchenzahl nach Kälteeinwirkung vom Zerfall der Blutzellen herrühre. Doch konnte E. Grawitz[2]) die Befunde obiger Autoren durchaus nicht bestätigen. Wir werden auch unten sehen, dass weder Neubildung noch Zerfall von Blutkörperchen beim Zustandekommen von „thermischen" Blutveränderungen eine Rolle für sich beanspruchen dürfen.

Indem wir die referirten Ergebnisse als feststehend betrachteten, wollten wir erfahren, in wie weit die Befunde, welche der eine von uns [Holobut[3])] in Bezug auf die Bedeutung des Blutkörperchenvolumens für das Zustandekommen von Blutveränderungen bei Blutdruckschwankungen machte, sich auch bei Blutveränderungen thermischer Herkunft bestätigen sollten — mögen sich Blutveränderungen letzterer Art im Einklang mit E. Grawitz mit den Blutdruckveränderungen decken.

Das war der ursprüngliche Ausgangspunkt der vorliegenden Untersuchungen, welche in weiterer Entwickelung zu einer Neubearbeitung der ganzen Frage der thermischen Blutveränderungen und anderen Schlüssen

1) Reineboth und Kohlhardt, Blutveränderungen in Folge von Abkühlung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1899. Bd. 65. H. 1 u. 2. u. 1902—204.

2) E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 1902.

3) Holobut, Ueber die Beziehungen zwischen Blutdruck und Zusammensetzung des Blutes. Wien. klin. Wochenschr. No. 49. 1905. Przeglad lekarski. 1905.

Digitized by Google

über deren Genese, als den gegenwärtig herrschenden führte. Die diesbezüglichen Versuche wurden an Fröschen (41 Versuche) und Kaninchen (11 Versuche) angestellt: es handelte sich in der Regel um die Erforschung des Einflusses von kurzdauernden (10—35 Minuten) thermischen Einwirkungen. Im Gegensatz zu manchen Autoren beschränkten wir uns dabei auf thermische Grenzen, denen die untersuchte Thierart in ihrem normalen Leben unterliegen kann; zugleich versuchten wir die Einwirkung der angewandten thermischen Agentien möglichst naturgemäss zu gestalten, bezw. die Art der Einwirkung zu vermeiden, welche unter gewöhnlichen Lebensbedingungen des untersuchten Versuchsthieres nicht vorzukommen pflegt. Es wurden also die auf einer Korkplatte befestigten Frösche zu etwa $^2/_3$ ihrer Länge in kaltes (0 + 2° C.) oder warmes (+ 25° + 28° C.) Wasser gewöhnlich auf 10—12 Minuten (in einigen Versuchen bis 35 Minuten) getaucht[1]). Schwieriger war die Versuchsanstellung bei Kaninchen, bei welchen gleichzeitig mit der Blutuntersuchung auch der Gefässdruck am Kymographion registrirt wurde: wir halfen uns hierbei in der Weise, dass an die Brust- und Bauchseiten des Thieres von der Achselhöhle her bis zu den Unterextremitäten mit Schnee- bezw. oder Eiswasser oder warmem (45—50° C.) lose gefüllte Ochsenblasen angelegt wurden, welche ausserdem über der vorderen Brust- und Bauchseite des Thieres mit Schieberpincetten zusammengeknöpft waren. So kam es zu einer allmäligen Erwärmung oder Abkühlung des Kaninchens im trockenen Medium, was eben bezweckt werden sollte.

Das Blut wurde bei Fröschen dem Ventrikel des blossgelegten Herzens mittels Punction mit der Pravaz'schen Spritze in der Menge von mehreren Centigramm bis zu einem Decigramm entnommen. Bei Kaninchen geschah die Blutentnahme aus der einen Art. carotis (in der Menge von 3—4 ccm auf einmal), während die andere mit dem Manometerschlauch verbunden war. Die Blutentnahme fand zu verschiedenen Zeiten statt — vor, während oder nach der Einwirkung thermischer Agentien, je nach dem Versuch, wie das unten näher eruirt ist. Die Frist von etwa 10 Minuten war aber am häufigsten aus dem Grunde, weil sowohl bei den Fröschen, als bei den Kaninchen etwa 6—8 Minuten nach der Application der Wärme oder Kälte eine kurzdauernde Unruhe in der Regel sich einstellte, welche — nebenbei gesagt — Schwankungen des Blutdruckes gewöhnlich nach sich zog. Wir hielten diese Erscheinung — und nicht ohne Recht, wie die weitere Erfahrung zeigte — für den Ausdruck der eingetretenen Einwirkung der Kälte oder Wärme auf den Organismus[2]). Erst nachdem die Unruhe vorüber war, entnahmen wir (2—3 Minuten später) das Blut zur Untersuchung. Die Blutentnahme fand bei Fröschen, angesichts der Ergebnisse der Controlversuche (siehe unten), am liebsten nur zweimal, bei Kaninchen dreimal statt. Bei der

1) Analoge Versuche mit warmer (28° C.) und kalter (0—2°) Luft ergaben übrigens gleiche Resultate.

2) Um nach der Häufigkeit der Veränderungen des Herzschlages zu beurtheilen, Verlangsamung bei der Kälte, Acceleration bei der Wärme, beginnt diese Einwirkung etwa 2—3 Minuten nach dem Eintauchen des Frosches.

Digitized by Google

vierten und besonders fünften Kaninchenblutentnahme (zu 3—4 ccm) lässt sich der Einfluss einer Anämisirung des Thieres häufig nicht leugnen[1]), diesem Umstande wurde stets Rechnung getragen.

Das Blut wurde, alles in ein und derselben Portion, auf die Zahl der rothen Blutkörperchen, den Wassergehalt im Gesammtblute (Frösche, Kaninchen) und im Plasma (vom absedimentirten Oxalatblute bei Kaninchen) mit üblichen Methoden und später (bei Kaninchen in allen Versuchen) auf die spontane Sedimentirung [Biernacki[2])] untersucht. Es stellte sich nun im Laufe der Arbeit immer klarer heraus, dass von diesen Untersuchungsmethoden zum Nachweis der Blutveränderungen in Folge von thermischen Einflüssen die Wassergehaltsbestimmung sowohl im Gesammtblute wie im Serum (bezw. die verwandten Methoden, wie die Bestimmung der Blutdichte) eigentlich nicht dienen kann.

Wir begegneten nämlich schon bei Froschversuchen in ausgesprochenster Weise der Thatsache, die zuerst Zebrowski[3]) am Menschenblute unter dem Einflusse von Thyreoidin aufgefallen war und die weiter bei experimentellen Untersuchungen von Blutveränderungen in Folge von Gefässdruckschwankungen nachgewiesen werden konnte[4]), d. h. dass das Gesammtblut auch bei bedeutenden Schwankungen der Blutkörperchenzahl seinen Wassergehalt unverändert zu erhalten strebt. In den thermischen Froschversuchen ist diese Thatsache mächtiger als je hervorgetreten, wahrscheinlich dank dem Umstande, dass die von uns verwendeten thermischen Einflüsse sich innerhalb „physiologischer" Grenzen bewegten, wobei die Ausgleichungserscheinungen sich leichter einstellen können, als in Versuchen mit Strychnin oder Adrenalin, welche trotz kleiner Dosen dieser Gifte angesichts der beobachteten Symptome schon als toxische Versuche aufzufassen waren. So beobachteten wir unter 35 thermischen Froschversuchen eine vollständige Ausgleichung des Wassergehaltes 8 Mal. Z. B.:

Versuch IX. Controlversuch (Froschversuch) an der Luft. Drei aufeinanderfolgende Blutentnahmen, alle 15 Minuten.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
1. Blutentnahme	609000	13,59
2. „	510000	13,52
3. „	494000	13,73

1) Vgl. die Controlversuche an Kaninchen in der Arbeit von Holobut, l. c.

2) Biernacki, Die spontane Blutsedimentirung als eine wissenschaftliche Untersuchungsmethode. Deutsch. med. Wochenschr. 1897. Nr. 48 und 53.

3) Zebrowski, O wplywie tyreoidyny na liczbe cialek czerwonych i zawartosc suchej substancyi krwi i o stalosci odsetki wody we krwi ludzkiey (Ueber den Einfluss des Thyreoidins auf die Zahl der rothen Blutkörperchen und Trockensubstanz des Gesammtblutes und über die Constanz des Wassergehaltes im Menschenblute). Medycyna 1904.

4) Holobut, l. c.

Digitized by Google

Froschversuch VI.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
An der Luft	468000	13,64
Nach 1 Min. im Wasser von 1°. .	484000	13,82
„ 10 „ „ „ „ 1°. .	281000	13,39

Zwischen der 1. und 2. Blutentnahme Zeitintervall von 15 Minuten.

Froschversuch XX. Zwischen den Blutentnahmen Zeitintervall von 20 Min.

Nach 10 Min. im Wasser von 27° .	505000	13,12
„ 10 „ „ „ „ 1° .	390000	13,14

Froschversuch XXIV.

Nach 2 Min. im Wasser von 28°. .	458000	9,87
„ 10 „ „ „ „ 28° .	302000	9,85
„ 30 „ „ „ „ 28° .	416000	9,68

In sonstigen Versuchen ging mit der Steigerung bezw. Abnahme der Blutkörperchenzahl auch die Abnahme bezw. Steigerung des Wassergehaltes im Gesammtblute einher, doch waren die diesbezüglichen Schwankungen durchaus nicht immer parallel, in dem Sinne, dass die Schwankungen der Blutkörperchenzahl stärker als die des Wassergehaltes waren. Es fielen endlich einige Male entgegengesetzte Vorkommnisse auf, d. h. dass der Blutwassergehalt eine umgekehrte Schwankung als die Blutkörperchenzahl durchmachte. Z. B.:

Froschversuch XVII. Zwischen den Blutentnahmen Zeitintervall von 20 Min.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
Nach 10 Min. im Wasser von 26° .	453000	14,88
„ 10 „ „ „ „ 7° .	406000	14,56

Froschversuch XII.

Nach 1 Min. im Wasser von 0°. .	557000	14,51
„ 10 „ „ „ „ 0°. .	421000	13,94

Der Frosch wurde 12 Min. später aus dem Wasser herausgenommen.

An der Luft bei 15°	494000	15,00

Froschversuch XVI.

Nach 10 Min. im Wasser von 7° .	369000	11,51
„ 10 „ „ „ „ 36° .	406000	10,29

In den Versuchen an Kaninchen verhielt sich die Trockensubstanz im Gesammtblute in der Regel in der Weise, dass sie ungeachtet der manchmal ganz bedeutenden Schwankungen der Blutkörperchenzahl bei wiederholten Blutentnahmen ganz allmälig abnahm, was als Folge einer fortschreitenden Anämisirung des Thieres (dank den Blutverlusten) aufzufassen war. Die Unterschiede waren aber in dieser Richtung nur ganz gering und fielen eigentlich ins Bereich des Untersuchungsfehlers: somit war zugleich die ausgleichende Tendenz in Bezug auf den Blutwassergehalt unverkennbar. Z. B.:

Digitized by Google

Kaninchenversuch IX.

	Blutdruck	Blutkörp.	Trockensubstanz im Gesammtblut pCt.	Trockensubstanz im Plasma pCt.
Bestimm. v. d. Kälteanwend.	16,0	8 190 000	20,48	8,06
12 Min. Kälteeinwirk. . .	15,1	6 860 000	20,19	7,70
25 „ „ . .	13,0	6 030 000	19,98	7,67
Im Kaninchenversuch VI trat vollständige Ausgleichung ein.				
Bestimm. v. d. Wärmeanwend.	12,2	8 140 000	19,34	8,19
15 Min. Wärmeeinwirk. . .	11,4	6 870 000	19,31	7,99
10 Min. später ohne Wärme	10,2	6 570 000	19,67	7,56

In diesem Versuche waren die Unterschiede der Wassergehälter im Plasma noch am grössten. Sonst zeigte das Plasma in Bezug auf seinen Wassergehalt eine auffallende Constanz, so dass bei fortschreitender Verwässerung des Gesammtblutes eher eine Zunahme der Trockensubstanz im Plasma manchmal constatirbar war. Z. B.:

Kaninchenversuch IV.

	Blutdruck	Blutkörp.	Trockensubstanz im Gesammtblut pCt.	Trockensubstanz im Plasma pCt.
Bestimm. v. d. Kälteeinwirk.	13,8	6 090 000	17,82	7,25
15 Min. Kälteeinwirk. . .	12,8	4 580 000	16,71	7,26
12 „ ohne Kälte . . .	11,4	5 220 000	15,79	7,37

Den unveränderten Wassergehalt bezw. die unveränderte Blutdichte des Gesammtblutes trotz starker Schwankungen der Blutkörperchenzahl finden wir auch in „thermischen“ Beobachtungen anderer Untersucher[1]): sie lassen aber diese wichtige Erscheinung ausser Acht. Noch häufiger ist in früheren Untersuchungen die Unveränderlichkeit der Plasmazusammensetzung zu treffen: gegenüber dem Wunsche einiger Autoren kann also das Plasma noch weniger als das Gesammtblut als Maassstab der thermischen Blutveränderungen dienen.

Es bleiben also für die Beurtheilung der thermischen Einwirkungen auf das Blut vor Allem Schwankungen der Blutkörperchenzahl als Maassstab übrig. Wie schon aus den oben angeführten Beispielen ersichtlich, zeigen die Blutkörperchen bei Anwendung von Wärme oder Kälte Veränderungen ihrer Zahl nach oben und unten fast constant[2]). Bevor wir zu einer näheren Besprechung dieser Schwankungen übergehen, wollen wir zunächst das erste Ergebniss unserer Untersuchungen, die Genese derselben betreffend, vorführen:

Die Schwankungen der Blutkörperchenzahl unter thermischen Einflüssen kommen durch die Schwankungen des

1) Z. B. Beobachtung 9 von Rzetkowski: Blutdichte (Gesammtblut) vor der Anwendung des Schwitzapparates 1067, im Schwitzapparate 1067, nach dem Schwitzen 1067. Die diesbezüglichen Blutkörperchenwerthe: 4,588 Mill., 6,200 Mill., 4,800 Mill.

2) Nur in sehr wenigen Versuchen konnten in dieser Richtung keine Veränderungen wahrgenommen werden.

Digitized by Google

Gefässdruckes grundsätzlich nicht zu Stande, bezw. decken sich mit Schwankungen letzterer Herkunft nicht.

Das zeigten unsere Kaninchenversuche, in welchen ganz bestimmte Veränderungen der Blutkörperchenzahl ohne entsprechende Blutdruckschwankungen zum Vorschein kamen. Gewiss beobachteten wir in diesen Versuchen Veränderungen des Blutdruckes, wie dies übrigens in allen Kymographionversuchen öfters vorkommt: dieselben waren aber im Grossen und Ganzen recht unbedeutend (gewöhnlich nicht über 10 bis 15 mm) und bestanden eigentlich in einer allmäligen Abnahme des Blutdruckes parallel mit der fortschreitenden Abnahme der Trockensubstanz im Gesammtblute. Die Erscheinung kommt auch sonst — abgesehen von etwaigen äusseren Einflüssen — zu Stande und muss als Folge einer fortschreitenden Anämisirung (bezw. Ermüdung) des Versuchsthieres aufgefasst werden.

Dagegen zeigten sich in unseren Versuchen nach Application von Wärme oder Kälte keine Blutdruckwellen im Sinne der herrschenden Ansichten (Kälte = Zunahme, Wärme = Abnahme des Blutdrucks) und konnten trotzdem, um noch einmal zu betonen, Blutkörperchenschwankungen in der Mehrzahl der Fälle ganz sicher nachgewiesen werden. Dies war auch der Fall in einigen Versuchen, in welchen überhaupt keine Veränderungen des Blutdruckes vorhanden waren.

	Blutdruck	Blutkörp.	Trockensubstanz im Gesammtblut pCt.	Trockensubstanz im Plasma pCt.
Kaninchenversuch X.				
Bestimm. v. d. Wärmeanwend.	13,9	6 180 000	17,21	7,66
Nach 12 Min. Wärmeeinwirk.	13,9	5 480 000	16,95	7,65
„ 30 „ „	10,8	6 060 000	17,14	7,23
Kaninchenversuch XI.				
Bestimm. v. d. Kälteanwend.	11,4	6 580 000	18,19	7,54
Nach 12 Min. Kälteeinwirk. .	11,8	7 600 000	18,86	7,45
„ 30 „ „ .	12,0	6 720 000	18.66	7,62

Vergl. auch die oben citirten Kaninchenversuche IV, VI, IX.

Indem wir die Blutdruckschwankungen als das Essentielle bei der Entstehung thermischer Blutveränderungen gemäss diesen Versuchen ausschliessen müssen, wollen wir zugleich gar nicht behaupten, dass dieses Moment in der in der Rede stehenden Frage überhaupt keine Rolle spielen kann, bezw. dass die Blutdruckschwankungen an den Ergebnissen anderer Untersucher nicht betheiligt waren. Man hat doch bei thermischen Blutuntersuchungen an Menschen hie und da parallele Blutdruckbestimmungen gleichzeitig angestellt und die Formel nachweisen können: Kälte, Blutdrucksteigerung, Blutkörperchenzunahme: Wärme, Blutdruckerniedrigung, Blutkörperchenabnahme.

Man muss eben zwischen den Wirkungen der thermischen Agentien als Reizwirkungen und den Wirkungen dieser Agentien „per se“ einen Unterschied machen. E. Grawitz spricht bei der Analyse der thermischen Blutveränderungen von thermischen Einwirkungen als von ther-

Digitized by Google

mischen „Reizen“ durchweg und es unterliegt keinem Zweifel, dass die thermischen Agentien, wie überhaupt alle Agentien gegenüber dem lebenden Organismus als Reize fungiren können, welche auf reflectorischem Wege das Gefässsystem beeinflussen und gleichzeitig Blutveränderungen „vasomotorischer Herkunft“ nach sich ziehen. Es unterliegt keinem Zweifel, dass z. B. eine kalte Douche oder Eintauchen in ein kaltes Bad, sobald dabei der „Schwellenwerth“ überschritten ist, mächtige Reize mit sich darstellen können: die dabei von vielen Autoren beobachtete Blutkörperchenzunahme nebst Blutdrucksteigerung müssen auch als Reizfolgen anerkannt werden, ganz derselben Kategorie, wie Blutdrucksteigerung nebst Blutkörperchenzunahme bei Kaninchen nach Anwendung des faradischen Stromes oder Kneifen der Haut und dergl.

Die Reizblutdruckschwankungen nebst diesbezüglichen Blutveränderungen kommen sofort nach Anwendung des Reizes zu Stande, wie man sich im beliebigen Kaninchenexperiment überzeugen kann: inde dürfen die sofort nach Anwendung eines Reizes entstehenden Blutveränderungen als Reizblutveränderungen (vasomotorische Blutveränderungen) angesehen werden. In einer Reihe von Frosch- und Kaninchenversuchen haben wir nun die Blutuntersuchung sofort (1—2 Minuten) nach der Anwendung der thermischen Agentien vorgenommen.

Kaninchenversuch I.

	Blutdruck	Blutkörp.	Trockensubstanz im Gesammtbl. pCt.	Trockensubstanz im Plasma pCt.
Bestimm. v. d. Kälteanwend. . .	13,7	7 370 000	19,19	7,62
2 Min. Kälteeinwirk.	13,8	6 990 000	18,99	7,50
10 „ „ (vorher Unruhe)	13,8	7 890 000	22,32	9,58

Kaninchenversuch II.

Bestimm. v. d. Wärmeanwend. . .	16,0	7 520 000	19,07	8,17
2 Min. Wärmeeinwirk.	17,4	7 180 000	18,94	7,94
10 „ „	17,0	7 240 000	18,80	8,30
12 „ ohne Wärme	14,2	6 090 000	18,40	8,29

Froschversuch V.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
An der Luft	438 000	13,49
Nach 1 Min. im Wasser von 6° . .	437 000	12,92

Vgl. dazu den oben citirten Versuch VI mit 468 000 Blutkörperchen an der Luft, 484 000 — 1 Minute im Wasser von 0° und 281 000 — 10 Minuten im Wasser von 0°. Es können dazu noch zwei Versuche hingezogen werden, wo bei 0° und 10 Minuten sich mehr Blutkörperchen als gleich nach dem Eintauchen fanden.

Froschversuch XIII.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
1 Min. im Wasser von 0° C. . . .	161 000	5,66
10 „ „ „ „ 0° „	286 000	8,03
12 „ danach an der Luft (15° C.)	171 000	8,06

Digitized by Google

Froschversuch XIV.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
1 Min. im Wasser von 0° C. . . .	370 000	13,26
10 „ „ „ „ 0° „ . . .	427 000	15,46

Scheinbar abweichend gestaltete sich nur der oben citirte Froschversuch XII.

In beiden Kaninchenversuchen überschreiten die Schwankungen der Blutkörperchenzahl vor und gleich nach der Anwendung der Wärme und Kälte die Grenzen des Versuchsfehlers nicht; dasselbe ist auch in analogen Froschversuchen mit der Kälte der Fall. Auch in zwei anderen Froschversuchen sahen wir bei 0° nach zehn Minuten mehr Blutzellen als gleich nach dem Eintauchen des Thieres in kaltes Wasser, d. h. das Entgegengesetzte, was zu erwarten war.

Wir constatirten also keine Reizblutveränderungen in den angeführten Versuchen. Was die Kaninchen betrifft, stellte es sich aber bei einer näheren Ueberlegung klar heraus, dass dabei bei der von uns geübten Versuchsanordnung von einem „Reize" eigentlich nicht die Rede sein konnte. „Reize" konnten unsere mit Eis- oder warmem Wasser gefüllten Ochsenblasen nur schwerlich sein: dieselben wurden an die Seiten der Thiere nur ganz leise angelegt, und konnten dabei die Wärme und die Kälte dank dem üppigen Haarbalg nur ganz allmälig an den Thierkörper gelangen. Aehnliches muss in Bezug auf die Frösche anerkannt werden, welche überhaupt an das kühle Wasser angepasst sind und vor dem Experiment (die Arbeit ist zur Winterszeit ausgeführt worden) in einem Behälter mit kaltem durchlaufenden Wasser aufbewahrt waren.

Als „Reiz" konnte dagegen eher das warme Wasser für die Frösche werden, d. h. ein Agens, welches im gewöhnlichen Froschleben seltener vorzukommen pflegt und speciell zur Zeit unserer Untersuchung grosse Unterschiede im Vergleich mit den gewöhnlichen Lebensbedingungen unserer Versuchsfrösche in sich barg. In der That haben wir auch in beiden diesbezüglichen Versuchen ein deutliches Ansteigen der Blutkörperchenzahl gleich nach dem Eintauchen des Thieres in warmes Wasser beobachtet. Auch sonst waren die Blutkörperchenwerthe unter diesen Bedingungen am höchsten, die je gefunden wurden.

Froschversuch XXXV.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
An der Luft	271 000	12,02
2 Min. im Wasser von 28° C. . . .	354 000	—
10 „ „ „ „ 28° „ . . .	302 000	19,77 (?)
25 „ „ „ „ 28° „ . . .	328 000	—
Froschversuch XLI.		
An der Luft	531 000	—
1 Min. im Wasser von 28° C. . . .	630 000	—
10 „ „ „ „ 28° „ . . .	250 000	—
35 „ „ „ „ 28° „ . . .	395 000	—

Digitized by Google

Froschversuch XXXVI.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
2 Min. im Wasser von 28° C. . . .	604 000	—
30 „ „ „ „ 28° „ . . .	327 000	—
Froschversuch XXXVII.		
2 Min. im Wasser von 28° C. . . .	920 000	15,46
12 „ „ „ „ 28° „ . . .	366 000	19,77
30 „ „ „ „ 28° „ . . .	238 000	14,95

Es sind dies unsere einzigen Beobachtungen, wo die Blutveränderungen auf einen thermischen „Reiz“ zurückgeführt werden dürfen. Bei längerer Einwirkung hört aber jeder Reiz als solcher zu existiren auf: indem wir aber nach Application der thermischen Agentien nach einer längeren Zeit, sowohl in den eben angeführten, wie sonstigen Versuchen Aenderungen des Blutbildes constatirten, mussten wir sie als Folgen der Kälte- und Wärmeeinwirkung „an sich selbst“ auffassen, vielleicht als teleologische Erscheinungen in der Kette der Stoffwechselveränderungen, welche die Kälte und die Wärme bei ihrer Einwirkung auf den lebenden Organismus nach sich ziehen.

Bei der Lösung der Frage, welche Art der Blutkörperchenschwankungen der Kälteeinwirkung einerseits, der Wärmeeinwirkung andererseits eigen ist, musste man vor allen Dingen erfahren, in wie weit die successiven Blutentnahmen an sich selbst die Blutzusammensetzung beeinflussen. Zu diesem Zwecke wurden bei 5 Fröschen 3 Mal alle 15 Minuten an der Luft ohne Anwendung thermischer Agentien Blutentnahmen zu 0,05—0,1 g vorgenommen. (Controlversuche.)

Froschversuch VII.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
1. Blutentnahme	442 000	13,53
2. „	474 000	13,34
3. „	401 000	11,94
Versuch VIII.		
1. Blutentnahme	510 000	13,53
2. „	526 000	13,32
3. „	344 000	12,53
Versuch XXVIII.		
1. Blutentnahme	583 000	17,43
2. „	557 000	18,63
3. „	599 000	19,49
Versuch XXX.		
1. Blutentnahme	255 000	10,15
2. „	291 000	10,03
3. „	260 000	10,05

Im fünften Controlversuch (chronologisch IX, citirt oben) betrugen die Blutkörperchenwerthe 609 000; 510 000; 494 000 bei unverändertem Trockensubstanzgehalt (13,59, 13,52, 13,73). Es zeigt dieser Versuch,

Digitized by Google

als auch der VIII., dass die dritte Blutentnahme an sich selbst einen Abfall der Blutkörperchenwerthe bis auf 100 000 bewirken kann (Anämisirung). Sonst betrugen die Unterschiede nicht über 20 000 bis 30 000 Blutzellen in 1 cmm (Versuchsfehler).

Angesichts dieser Ergebnisse konnte eine Herabsetzung der Blutkörperchenwerthe (Frosch) bei der dritten Blutentnahme bis auf 100 000 durchaus nicht sicher für einen Ausdruck der thermischen Beeinflussung gelten, während eine Steigerung der Blutkörperchenzahlen zu dieser Frist desto mehr beweisend war.

In den „thermischen" Froschversuchen mit drei Blutentnahmen waren nun die Resultate gar nicht eindeutig (vgl. die oben citirten Versuche XII, XIII, VI). Im Versuche VI stieg die Zahl 421 000 nach der Herausnahme des Frosches aus dem Wasser von 0° (10 Minuten) auf 494 000, was für eine Herabsetzung der Blutkörperzahl bei der Kälte sprechen dürfte; dagegen war im Versuch XIII anscheinend das Entgegengesetzte der Fall. Im Versuch XV mit zweifacher Controle ähnelten die Ergebnisse denen des Versuches XIII.

Froschversuch XV.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
An der Luft (15° C.)	442 000	11,87
Nach 8 Min. im Wasser von 1° C. .	453 000	12,24
An der Luft 12 Min. später . . .	536 000	15.46

Ein Versuch mit warmem Wasser glich denen mit dem kalten.

Froschversuch XXII. Zwischen einzelnen Blutentnahmen Pausen von 10 bis 12 Minuten an der Luft, im Wasser jedesmal 10 Minuten.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
Bei 0° . .	557 000	13,76
„ 25° . .	406 000	14,03
„ 0° . .	480 000	14,03

Analoger Versuch mit zwei Wärmecontrollen:

Froschversuch XXVII. Versuchsanstellung wie im XXII. Versuch.

	Blutkörp.
Bei 27° . . .	312 000
„ 0° . . .	570 000
„ 28° . . .	328 000

In der Mehrzahl der Versuche beschränkten wir uns auf zwei Blutentnahmen. Die Beobachtungen wurden in der Weise angestellt, dass die Frösche in kaltes (+ 0 + 1° C.) oder warmes (26—28° C.) Wasser eingetaucht wurden, nach 10 Minuten das Blut entnommen, das Thier gleich darauf aus dem Wasser herausgenommen, sich 10—15 Minuten lang an der Luft erholen gelassen, dann auf 10 Minuten in warmes oder kaltes Wasser (umgekehrt als bei der 1. Blutentnahme) wiedereingetaucht, nach 10 Minuten das Blut das zweite Mal entnommen. Von dieser Versuchsreihe sind die Versuche XVI, XVII, XX schon oben citirt.

Digitized by Google

Versuch I.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
An der Luft (15° C.)	468 000	13,94
Im Wasser von 7° C.	200 000	10,18
Versuch II.		
Bei 1°	500 000	10,72
„ 20°	525 000	14,56
Versuch III.		
Bei 4,5° . . .	583 000	15,27
„ 17°	458 000	15,39
Versuch X.		
Bei 0°	463 000	12,66
„ 32°	515 000	14,47
Versuch XI.		
Bei 0°	291 000	10,83
„ 27°	307 000	10,06
Versuch XXIX.		
Bei 0°	307 000	13,51
„ 28°	276 000	13,15
Versuch XXXIII.		
Bei 0°	312 000	14,28
„ 27°	348 000	15,08
Versuch IV.		
Bei 0,5° . . .	312 000	12,67
„ 22°	468 000	11,97
„ 40°	448 000	12,95

Umgekehrte Versuchsanstellung (1. Bestimmung in der Wärme):

Versuch XIV.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
Bei 24°	531 000	13,75
„ 1°	?	12,72
Versuch XIX.		
Bei 24°	411 000	12,19
„ 0°	380 000	11,83
Versuch XXI.		
Bei 28°	453 000	13,76
„ 1°	385 000	13,51
Versuch XXIII.		
Bei 26°	307 000	13,02
„ 1°	312 000	11,17
„ 24°	390 000	—
Versuch XXV.		
Bei 28°	526 000	—
„ 0°	218 000	—
Versuch XXVI.		
Bei 27°	370 000	12,31
„ 0°	230 000	13,72

Digitized by Google

Versuche mit warmer und kalter Luft:

Versuch XXIV.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
Bei 15°	557 000	—
„ 27°	531 000	—
Versuch XXXII.		
Bei 0°	317 000	12,35
„ 24°	381 000	12,60
Versuch XXXI.		
Bei 28°	510 000	13,82
„ 0°	370 000	13,58

Unter 20 Versuchen letzterer Reihe war nun die Blutkörperchenzahl 16 Mal im warmen Medium grösser als im kalten. Die Unterschiede überschritten zwar in manchen Versuchen die Grenzen des Versuchsfehlers nicht, in den meisten waren sie aber ganz deutlich ausgesprochen.

Es entstand nun die Frage, ob das Plus der Blutkörperchen bei Wärmeeinwirkung seine Existenz hauptsächlich der oben angedeuteten Wärmereizwirkung nicht verdanke, d. h. dem Agens, welches bei der Kälteeinwirkung nach Allem nicht vorhanden war. In zwei Kaninchenversuchen beobachteten wir aber nach 15—18 Minuten andauernder Kälteeinwirkung wieder eine ausgesprochene Abnahme der Blutkörperchenzahl, welche 10—12 Minuten später, nach Entfernung der Eisblase, sich der Norm wieder näherte. Der eine dieser Versuche (Kaninchenversuch IV) ist schon oben citirt: Bestimmung vor der Kälte 6 090 000; 15 Minuten Kälteeinwirkung 4 580 000; 12 Minuten ohne Kälte 5 220 000.

Kaninchenversuch V.

	Blutdruck	Blutkörp.	Trockensubstanz Gesammtblut pCt.	Trockensubstanz Plasma pCt.
Bestimm. vor d. Kälte .	13,4	5 810 000	18,33	7,83
18 Min. Kälteeinwirk. .	12,2	5 130 000	18,05	7,67
15 „ ohne Kälte . .	12,2	5 910 000	17,69	7,71

Dagegen wurde in einem Wärmeversuche Steigerung der Blutkörperchenzahl nach 15 Minuten constatirt.

Kaninchenversuch VII.

Bestimm. vor d. Wärme .	15,8	6 720 000	18,04	—
15 Min. Wärmeeinwirk. .	7,8	7 730 000	19,09	—

Diese Versuche konnten aber die Frage nicht entscheiden, weil in einem anderen Kaninchenversuche auch bei der Kälte nach 10 Minuten Steigerung der Blutkörperchenzahl und wieder in einem Wärmeversuche deren Abnahme nachweisbar war (vgl. die oben angeführten Kaninchenversuche I und VI).

Erst eine Reihe von Versuchen sowohl an Kaninchen wie an Fröschen, in welchen die Einwirkung der thermischen Agentien bis

Digitized by Google

35 Minuten verlängert war, scheint ganz unzweideutig zu erweisen, dass — (abgesehen von jeder Reizwirkung und vasomotorischen Einflüssen) in der „Natur" der Kälteeinwirkung Abnahme[1]), in der „Natur" der Wärmeeinwirkung Zunahme, bezw. Unveränderlichkeit der Blutkörperchenzahl liegt.

Beide Kaninchenversuche dieser Art siehe oben.

Im Versuche IX fiel die Blutkörperchenzahl nach 12 Minuten Kälteeinwirkung von 8 190 000 auf 6 860 000, und nach 35 Minuten noch niedriger, dann auf 6 030 000 herab. Im Versuche XI fand nach 12 Minuten eine Steigerung der Blutkörperchen von 6 580 000 auf 7 500 000 statt; nach 35 Minuten Kälte nimmt aber diese Zahl fast um eine Million (6 720 000) ab.

Dagegen steigt im Wärmeversuch X nach 30 Minuten die Blutkörperchenzahl, welche nach 12 Minuten Wärmeeinwirkung von 6180000 auf 5 480 000 herabgefallen war, trotz Abnahme des Blutdrucks wieder auf 6060000. Dasselbe sehen wir auch im Kaninchenversuche VIII.

	Blutdruck	Blutkörp.	Trockensubstanz Gesammtblut pCt.	Trockensubstanz Plasma pCt.
Bestimm. vor d. Wärme .	12,4	8 440 000	20,55	7,71
14 Min. Wärmeeinwirk. .	12,2	7 460 000	20,00	7,64
30 „ „ .	11,9	8 210 000	19,82	7,69
10 „ ohne Wärme .	12,4	7 600 000	18,65	7,58

Die Sache sah so aus, als ob sich das Blut an die Wärme allmälig gewöhnte, während die Kälte immer mehr einen deletären Einfluss auf die Blutzusammensetzung ausübte. Eine derartige Gestaltung der Erscheinung würde auch ganz verständlich sein, weil doch das Leben nicht durch die Kälte, sondern durch die Wärme befördert wird. Bemerkenswerth ist es ferner, dass in allen (3) Wärmeversuchen nach dem Wegfall der Wärmewirkung die Blutkörperchenzahl noch einmal abnahm, während sie nach Einstellung der Kälteeinwirkung 2 Mal in drei Versuchen in die Höhe stieg. Soviel man in den Wärmeversuchen den Einfluss der Anämisirung (es waren dies 3. und 4. Blutentnahme) gänzlich oder grössten Theils ausschliessen darf, ist die Herabsetzung der Blutkörperchenzahl nach Einstellung der Wärmeeinwirkung mit vielen Beobachtungen gleicher Art an Menschen in eine Reihe zu stellen.

In „langdauernden" (35 Minuten) Wärme- und Kälteversuchen an den Fröschen haben wir einen ganz ähnlichen Wechsel der Erscheinungen beobachtet. Unter 5 Wärmeversuchen nahm in den dreien die nach 10 Minuten herabgesetzte Blutkörperchenzahl nach 35 Minuten langer Wärmeeinwirkung wieder zu (trotzdem man dabei mit der 3. und 4. Blutentnahme zu thun hatte). Vgl. die oben citirten Versuche XXXIV (2 Minuten Wärme 458 000; 10 Minuten 302 000; 30 Minuten 416 000), XXXV (an der Luft 271 000; 2 Minuten 28° 354 000; 10 Minuten

1) Auch v. Oordt (l. c.) beobachtete bei Menschen nach Einwirkung kühler Luft Abnahme der Erythrocyten.

Digitized by Google

302 000; 25 Minuten 328 000) und XLI (an der Luft 531 000; 2 Minuten 28° 630 000; 10 Minuten 250 000; 35 Minuten 395 000).

In den Kälteversuchen nahm 2 Mal unter 3 Fällen die Blutkörperchenzahl nach 35 Min. ab.

Froschversuch XXXVIII.

	Blutkörp.	Trockensubstanz pCt.
Nach 1 Minute im Wasser von 0°	541 000	19,35
„ 10 „ „ „ „ 0°	380 000	—
„ 35 „ „ „ „ 0°	333 000	17,80
Froschversuch XL.		
An der Luft (15° C.)	546 000	16,27
10 Min. im Wasser von 0° . . .	692 000	17,51
35 „ „ „ „ 0° . . .	515 000	16,41
Froschversuch XXXIX.		
An der Luft	530 000	—
10 Min. im Wasser von 0° . . .	491 000	—
35 „ „ „ „ 0° . . .	550 000	—

Erkennen wir nun die Blutkörperchenabnahme als Charakteristicum für die Kälte-, dagegen die Blutkörperchenzunahme als Charakteristicum für die Wärmeeinwirkung an, so dürfen wir Angesichts der „Ausnahmen" von dieser Regel die Gesammtheit der von uns beobachteten Erscheinungen in der Weise zusammenfassen, dass die thermischen Agentien von „physiologischer" Intensität und kurzer Dauer im ziffernmässigen Blutkörperchenbestand „an sich selbst" (d. h. ohne Betheiligung der Reiz- bezw. vasomotorischen Momente) eine Reihe von Wellen auslösen, unter denen die Blutkörperchenabnahme (nach vorausgehender Zunahme) als die tiefste für die Kälte und die Blutkörperchenzunahme bezw. Rückkehr zur Norm (nach vorausgehender Abnahme) als die höchste für die Wärme angesehen werden soll. Die Wellen pflanzen sich (besonders bei der Wärme) auch nach Einstellung der thermischen Einflüsse fort[1]; der Grad und die Dauer verschiedener (vorausgehender) Stadien scheinen von der Individualität sehr viel abzuhängen.

Was für ein näherer Mechanismus bedingt nun das Zustandekommen der thermischen Blutkörperchenwellen? Eine von den herrschenden Ansichten abweichende Antwort wurde uns in dieser Beziehung durch die Methode „der spontanen Blutsedimentirung" geliefert.

Bei den Sedimentirungsversuchen beschränkten wir uns nur auf die Bestimmung constanten Sedimentvolums im Vergleich mit der Blutkörperchenzahl nicht, sondern es wurde zugleich auch die Sedimentirungsgeschwindigkeit gemessen, wodurch wir einige Beiträge zur Charakterisirung der Kälte- und Wärmeblutveränderungen gewannen.

1) Analog hatte v. Oordt nach dem Wegfall der Kälteeinwirkung auf den nackten Menschen Zunahme der Erythrocyten über die vor der Kälteapplication vorhandene Menge beobachtet.

Digitized by Google

Zur Sedimentation nahmen wir bei Kaninchen durchschnittlich 2,5 ccm Blut, welches in 5 ccm fassenden Cylinderchen mit 0,083 proc. Natriumoxalatpulver genau vermischt und darauf an einem kühlen Orte ruhig stehen gelassen wurde. Die Höhe der sedimentirenden Blutsäule betrug 25—28 mm, im Beginn der Beobachtung wurden relative Quantitäten des sich ansammelnden Plasmas (bezw. Blutkörperchensediments) alle 30 Minuten mittels einer in Millimeter getheilten Scala notirt. Da die Sedimentation im Kaninchenblut überhaupt sehr langsam vor sich geht, hat diese Beobachtung in manchen Fällen nicht unerhebliche Schwierigkeiten. Es mussten dabei auch Millimetertheile berücksichtigt werden, was durch Zuhilfenahme einer Lupe wesentlich erleichtert war. Das constante Sedimentvolum bildet sich im Kaninchenblute etwa nach 48 Stunden: es wurde auf 100 bezogen.

Die Untersuchung der Froschblutsedimente geschah in 2 cm langen, aus Thermometerröhre hergestellten Cylinderchen [„Mikrosedimentator" genannt[1])], welche an einem Ende verlöthet waren. In das zugespitzte Ende des Mikrosedimentators wurde mittels einer Pravaznadel etwas Natriumoxalatpulver hineingeführt, die Füllung des Apparates fand mittels einer capillarartig ausgezogenen Pipette (wie bei der Fleischl'schen Untersuchung) statt. Die Vermischung des Blutes mit Natriumoxalat wurde mittels eines Stahldrahtes bewerkstelligt. Die Höhe der Blutsäule im Mikrosedimentator betrug 1 cm, deren Durchmesser etwa $^1/_2$ mm. Im Gegensatz zu dem Kaninchen setzt sich das Froschblut sehr rasch ab, so dass die Notirungen alle 15 Minuten stattfinden mussten. Das constante Sediment bildete sich in diesem Blute schon nach 24 Stunden.

Die Ergebnisse sind auf zwei folgenden Tabellen zusammengestellt. Die Bezeichnungen C_1 und C_2 bedeuten procentische Bruchtheile der Plasmamengen, die sich im Kaninchenblut nach 1 Stunde (C_1) und 2 Stunden (C_2) und im Froschblut nach 15 und nach 20 Minuten angesammelt haben, im Verhältniss zu der ganzen sichtbaren Plasmamenge (nach 24 Stunden).

Z. B.: nach 15 Minuten haben sich 15 Plasma, nach 30 Minuten 30 angesammelt (bezogen auf 100), nach 24 Stunden 58. Also:

$$C_1 = \frac{15 \,.\, 100}{58} = 25{,}9;\ C_2 = \frac{30 \,.\, 100}{58} = 51{,}7.$$

Je grösser die Coefficienten, desto grösser natürlich die Sedimentirungsgeschwindigkeit. Am wichtigsten scheint die Feststellung von C_1 zu sein; dagegen gleichen sich die Unterschiede der Sedimentirungsgeschwindigkeit im Sedimentirungsblut in vielen Fällen schon in der dritten Stunde und im Froschblute nach 1 Stunde aus, so dass die Feststellung von C_3, C_4 und dergl. keinen Zweck mehr hat.

In zwei Controlversuchen (mit drei Blutentnahmen) überschritten bei den Fröschen die Unterschiede von C_1 nicht die Ziffer 3—4. Viel grösser sind dagegen die Unterschiede zwischen einzelnen Untersuchungen in den thermischen Versuchen. Es tritt hierbei die Erscheinung vielleicht

1) Ausführliche Beschreibung des Apparates: Biernacki, Ein Mikrosedimentator für klin. Blutuntersuchungen. Wiener klin. Wochenschr. 1906. No. 18.

Digitized by Google

Sedimentirungstabelle vom Froschblut.

S = constantes Sedimentvolum.

No.	Chronolog. Versuchs-nummer	Temperatur	Blut-körperchen-zahl	Trocken-substanz	C_1	C_2	S
1.	XXVIII	Control	583 000	17,43	9,1	18,2	45,0
		„	557 000	18,63	9,1	27,1	45,0
		„	599 000	19,49	9,1	18,2	45,0
2.	XXX	Control	255 000	10,15	28,5	50,0	30,0
		„	291 000	10,03	26,0	45,4	30,0
		„	260 000	10,05	30,8	53,8	35,0
3.	XXIX	0°	307 000	13,51	6,6	20,0	25,0
		28°	276 000	13,15	16,6	33,3	37,0
4.	XXXIII	0°	312 000	14,28	17,1	49,8	33,3
		27°	348 000	15,08	24,8	41,6	42,8
5.	XXVI	27°	370 000	12,31	30,8	46,1	35,0
		0°	230 000	13,72	21,4	43,0	30,0
6.	XXVII	27°	312 000	—	20,0	39,8	28,5
		0°	570 000	—	20,0	44,0	28,5
		28°	328 000	—	44,4	66,6	50,0
7.	XXXII	0°	317 000	12,35	15,7	39,4	27,7
		24°	381 000	12,60	21,3	42,7	36,4
8.	XXXI	28°	510 000	13,82	14,3	35,7	36,4
		0°	370 000	13,58	10,7	28,2	38,3
9.	XXXIV	28° 2 Min.	458 000	9,87	25,6	50,0	33,3
		28° 10 „	302 000	9,85	32,3	64,9	35,0
		28° 30 „	416 000	9,68	—	—	—
10.	XXXV	15°	271 000	12,02	26,0	52,0	42,0
		28° 2 Min.	354 000	—	—	—	—
		28° 10 „	302 000	19,77 (?)	28,5	71,0	47,5
		28° 25 „	328 000	—	40,0	60,0	28,6
11.	XXXVII	28° 2 Min.	920 000	15,46	17,7	40,2	43,6
		28° 12 „	366 000	19,77	28,9	48,2	43,6
		28° 30 „	238 000	14,95	18,6	42,9	36,6
12.	XXXVIII	0° 1 Min.	541 000	19,35	12,5	30,0	60,0
		0° 10 „	380 000	—	—	—	—
		0° 30 „	333 000	17,80	9,0	22,2	55,5
13.	XXXIX	15°	530 000	—	25,0	50,0	50,0
		0° 1 Min.	491 000	—	11,1	55,5	55,0
		0° 35 „	550 000	—	—	—	—
14.	XL	15°	546 000	16,27	20,0	36,0	50,0
		0° 10 Min.	692 000	17,51	9,6	28,8	48,0
		0° 35 „	515 000	16,41	16,0	30,0	52,4
15.	XLI	15°	531 000	—	15,0	34,0	48,0
		28° 1 Min.	630 000	—	14,3	35,7	44,0
		28° 10 „	250 000	—	21,7	45,4	47,6
		28° 35 „	395 000	—	19,0	28,6	42,7

constant auf, dass bei der Abkühlung des Thieres die Sedimentation langsamer ist als bei der Erwärmung, bezw. dass nach der Abkühlung die Sedimentirungsgeschwindigkeit kleiner, bei der Erwärmung dagegen grösser als vor der Anwendung der thermischen Agentien ist.

Von der bezeichneten Regel sehen wir beim C_1 auf beiden Tabellen vielleicht keine einzige Ausnahme, wenn auch die Unterschiede in einigen Fällen, speciell im Kaninchenblut recht gering sind. Im Froschblut sind sie aber fast constant stark ausgeprägt. Beim C_2 gleichen sich in

Digitized by Google

Sedimentirungstabelle vom Kaninchenblut.

Nummer und Temperatur	Blutkörperchenzahl	Trockensubstanz im Gesammtblut	C_1	C_2	S
I. Versuch	7 370 000	19,19	13,0	15,6	56,6
2 Min. Kälte	6 990 000	18,99	8,0	16,0	53,7
10 „ „	7 890 000	22,32	4,6	7,7	72,3
II. Versuch	7 520 000	19,07	8,8	22,8	44,6
2 Min. Wärme	7 180 000	18,94	12,3	25,9	44,6
10 „ „	7 240 000	18,80	—	31,6	44,1
12 „ ohne Wärme	6 090 000	18,40	14,3	32,0	45,1
III. Versuch	6 360 000	17,73	7,5	9,9	53,5
8 Min. Kälte	6 260 000	17,64	9,5	14,3	53,3
10 „ ohne Kälte	5 910 000	17,07	15,4	23,1	40,9
IV. Versuch	6 090 000	17,82	12,0	13,7	47,8
15 Min. Kalte	4 580 000	16,71	5,6	12,5	48,4
12 „ ohne Kälte	5 220 000	15,79	7,8	11,1	40,7
V. Versuch	5 810 000	18,33	3,3	5,8	52,3
18 Min. Kälte	5 130 000	18,05	2,4	9,1	56,9
15 „ ohne Kälte	5 910 000	17,69	6,3	12,7	34,2
VI. Versuch	8 140 000	19,34	1,8	5,35	78,5
15 Min. Wärme	6 870 000	19,31	3,0	10,5	76,2
10 „ ohne Wärme	6 570 000	19,67	5,5	17,0	73,5
VIII. Versuch	8 440 000	20,55	1,5	3,6	66,4
14 Min. Wärme	7 460 000	20,00	2,1	4,0	65,1
30 „ „	8 210 000	19,82	0,3	1,7	63,2
10 „ ohne Wärme	7 600 000	18,65	1,6	2,4	54,9
IX. Versuch	8 190 000	20,48	5,5	23,6	72,5
12 Min. Kälte	6 860 000	20,19	3,4	18,9	79,1
25 „ „	6 030 000	19,98	3,3	16,6	66,1
X. Versuch	6 180 000	17,21	1,8	3,7	46,4
12 Min. Wärme	5 480 000	16,95	2,7	4,6	44,2
30 „ „	6 060 000	17,14	1,7	3,1	41,3
XI. Versuch	6 580 000	18,19	—	—	48,5
12 Min. Kälte	7 600 000	18,86	—	—	48,1
30 „ „	6 720 000	18,66	—	—	43,3

manchen Fällen wieder im Kaninchenblut die Unterschiede der Abkühlungswerthe ziemlich deutlich aus.

Die Abnahme der Sedimentirungsgeschwindigkeit bei der Abkühlung des Thieres und deren Zunahme bei der Erwärmung können als Regel nur für die kürzer (10 Minuten) dauernden thermischen Einflüsse gelten. Nach einer längeren Einwirkung (30 Minuten) schien in manchen Fällen eine „Angewöhnung" in dieser Richtung einzutreten, so dass die Anfangs gesteigerte oder verlangsamte Sedimentation zum ursprünglichen Verhalten zurückkehrte. (Vergl. die Froschversuche auf der Tabelle No. 11, 14, 15; Kaninchenversuche VIII, X.)

Wie die Beobachtungen am pathologischen Menschenblute erwiesen haben[1]), befindet sich die Sedimentirungsgeschwindigkeit auch mit der Blutkörperchenzahl bezw. Wassergehalt des Blutes im Zusammenhang in der Weise, dass die Steigerung der Blutkörperchenzahl eine Verlang-

1) Biernacki, Weitere Beobachtungen über die spontane Blutsedimentirung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1897. Bd. XXIII. H. 4 u. 5. Pamietn. towarz. lekarsk. 1897. Auch l. c. Deutsch. med. Wochenschr. 1897.

Digitized by Google

samung der Sedimentirungsgeschwindigkeit, dagegen die Blutkörperchenabnahme eine Steigerung der Sedimentirungsgeschwindigkeit „an sich" bedingen können. Wasserreiche pathologische Blutarten zeichnen sich auch durch eine rasche Sedimentation gewöhnlich aus. Angesichts dieser Thatsache sind die von uns beobachteten Schwankungen der Sedimentirungsgeschwindigheit in thermischen Versuchen desto charakteristischer, als daher Verlangsamungen der Blutsedimentirung auch trotz Abnahme der Blutkörperchenzahl und umgekehrt Steigerung der Sedimentirungsgeschwindigkeit auch bei Zunahme der Blutkörperchenzahl zum Vorschein kamen. (Vgl. die Froschversuche auf der Tabelle 7, 8, 13, Kaninchenversuch IV.)

Es ist die Vermuthung ausgesprochen worden[1]), dass die Blutsedimentirungsgeschwindigkeit, welche mit dem Fibrinogengehalt des Blutes im Zusammenhang sehr wahrscheinlich steht [Biernacki, Ottfr. Müller[2])] etwaige Hinweise auf die Energie der thierischen Oxydationen liefert. Gemäss dieser Vermuthung würden in unseren Versuchen die Verlangsamung der Sedimentation bei der Abkühlung und die Steigerung der Sedimentirungsgeschwindigkeit bei der Erwärmung des Thieres eine Abschwächung und eine Steigerung der Oxydationen bedeuten. In der That wurden von manchen Autoren Veränderungen dieser Art im Bereiche des Gaswechsels nach der Kälte und der Wärmeeinwirkung beobachtet[3]): die Erscheinung war aber nicht constant, eher vorübergehend, wie vorübergehend in manchen unserer Versuche die Steigerung und Verlangsamung der Sedimentation waren. Interessant ist es, dass die intensivsten Schwankungen der Sedimentirungsgeschwindigkeit (im Sinne der Steigerung) in manchen Versuchen eben nach Einstellung der thermischen Einwirkung sich bemerkbar machten (vgl. Kaninchenversuche II, III, V), würde das bedeuten, dass kurzdauernde thermische Einwirkungen, speciell die Abkühlung, einen mächtigen Reiz für die thierischen Oxydationen bilden?

Was die Grösse des constanten Sedimentvolums anbetrifft, so kam in unseren Versuchen die Erscheinung im Allgemeinen gar nicht vor, dass sich aus einer kleineren Blutkörperchenzahl ein kleineres, aus einer grösseren ein grösseres Sediment bildete. Wir begegnen auf den Tabellen eher einer ganz entgegengesetzten Thatsache fast durchweg: aus einer niedrigeren Blutkörperchenzahl sehen wir bei demselben Thiere im Laufe des Versuches ein Sediment von demselben oder sogar grösserem Volum sich absetzen, wie aus einer grösseren und umgekehrt. (Vgl. die Froschversuche auf der Tabelle No. 3, 6, 8, 9, 13, 14, 15; Kaninchenversuche IV, V, VIII etc.). Ja, auch in denjenigen wenig zahlreichen Fällen, wo aus einer kleineren Blut-

---

1) Biernacki, l. c.

2) Ottfried Müller, Beobachtungen über spontane Blutsedimentirung. Dissert. Berlin 1898.

3) Vgl. diesbezügliche Angaben z. B. bei P. F. Richter, Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. Berlin. 1906. S. 122—125.

Digitized by Google

körperchenzahl sich ein absolut kleineres Sediment formirte, war es relativ grösser, als es gemäss der Zahl der Blutkörperchen sein durfte.

Z. B.: Froschversuch X. Wenn aus 6 180 000 sich 46,4 pCt. Sediment gebildet habe, so durften aus 5 480 000 sich nur $\frac{46,4 \cdot 548}{618} = 41,1$ pCt. bilden und haben sich 44,2 pCt. abgesetzt.

Dank dieser Ausgleichung kam es im Laufe einiger Versuche trotz starker Blutkörperchenwellen fast zu keiner Aenderung des constanten Sedimentvolums, was besonders auffallend z. B. im Froschversuche 15 (auf der Tabelle) hervortritt. Seltene Ausnahmen in der besprochenen Richtung sehen wir eigentlich nur bei den 3. und 4. Blutentnahmen, wobei die Anämisirung des Thieres nicht immer sicher ausgeschlossen werden durfte.

Wir constatiren also in den thermischen Versuchen ganz dieselbe Erscheinung, welche schon beim Studium der Blutveränderungen in Folge der Blutdruckschwankungen aufgefallen war. Ja, die Erscheinung tritt in der vorliegenden Versuchsreihe noch ausgesprochener und regelmässiger hervor, als in den Versuchen mit den Blutdruckschwankungen. Der Erscheinung muss es auch dieselbe principielle Bedeutung für das Zustandekommen von Blutkörperchenschwankungen in Folge thermischer Einflüsse zuerkannt werden, wie sie für die Genese der Blutveränderungen vasomotorischer Herkunft zuerkannt worden ist. Denn wenn man bei einer Herabsetzung der Blutkörperchenzahl in Folge Wärme oder Kälte das rothe Sediment von demselben Volum sich bilden sieht, wie früher, so bedeutet zugleich dies, dass das Blut gar nicht mehr Plasma enthält, was eben in Bezug auf die Entstehung der Blutkörperchenabnahme gegenwärtig postulirt und angenommen wird (E. Grawitz). Umgekehrt konnte in unseren Versuchen die Blutkörperchenzunahme nicht durch die Verringerung der Plasmamenge zu Stande kommen, wenn wir bei Steigerung der Blutkörperchenzahl eben mehr Plasma sich ansammeln sahen.

So bleibt uns ganz ebenso wie im Falle von Blutkörperchenschwankungen in Folge der Gefässdruckschwankungen die Erklärung übrig[1]), dass das Hauptagens bei der Entstehung der Schwankungen der Blutkörperchenzahl unter thermischen Einflüssen Schwankungen des durchschnittlichen Volums einzelner Blutzellen sind: Abnahme desselben bedinge Zunahme der Blutkörperchenzahl in der Raumeinheit, Zunahme dieses Volums, Herabsetzung der Blutkörperchenzahl.[2])

Um noch einmal am Schlusse der Arbeit zu betonen, es beziehen sich unsere Befunde über die Blutveränderungen in Folge thermischer Ein-

1) Vgl. diesbezügliche nähere Ausführungen bei Holobut, l. c.

2) Es sei noch hinzugefügt, dass wir in dem bei der Sedimentation abgeschiedenen Plasma weder bei Fröschen noch bei Kaninchen (gleich E. Grawitz) nicht einmal Hämoglobinämie beobachtet haben, somit ist auch kein Grund für die Annahme vorhanden, dass die Herabsetzung der Blutkörperchenzahl nach thermischen Einflüssen (Abkühlung) auf einer Zerstörung der Blutzellen beruhe.

Digitized by Google

flüsse nur auf die Temperaturgrenzen, welche die physiologische Anpassung des Individuums nicht überschreiten, dazu nur auf kurzdauernde thermische Einwirkungen. Wird es sich um eine andere Versuchsanordnung handeln (langdauernde und intensivere Wärme- und Kälteeinwirkungen), so kann sich die Frage viel verwickelter gestalten, als dies bei uns der Fall war, und können am Zustandekommen von Blutveränderungen verschiedene Factoren ohne Zweifel betheiligt sein (z. B. vasomotorische Einflüsse, Einfluss der Wasserverluste durch Schwitzen bei Menschen), welche bei unseren Beobachtungen nicht im Spiele waren. In dieser Beziehung sind ja auch ziemlich viele Hinweise und Andeutungen in der Literatur vorhanden. In Bezug auf solche Fälle darf man auch vermuthen, dass sowohl das Blutbild, wie deren näherer Mechanismus sich anders, bezw. nicht so einfach verhalten wird, wie wir es auseinandergesetzt haben[1]). Allerdings hoffen wir, dass durch unsere Untersuchungen der Kern aller möglichen Blutveränderungen thermischer Herkunft erwiesen ist.

---

1) So constatirte z. B. A. Loewy, l. c. bei kurzdauernden (15—60 Minuten) sogar intensiven (60—70° C.) Wärmeeinwirkungen keine Plasmaveränderungen im Kaninchenblute, während bei langdauernden (24—48 Stunden), zwar weniger intensiven (30° C.) Erwärmungen das specifische Gewicht des Plasmas zunahm, dagegen das Gesammtblut sich wasserreicher erwies.

Digitized by Google

VII.

Aus dem Institut für specielle Pathologie der k. Universität Pavia.

Zur Kenntniss der Adams-Stokes'schen Krankheit.

Von

Dr. **M. Ascoli,**
Privatdocent und 1. Assistent.

(Hierzu Tafel VI—VII.)

Unsere Kenntnisse der Unregelmässigkeiten des Herzens haben in den letzten Jahren durch die klinische Verwerthung der myogenen Herzlehre einerseits und die richtige Würdigung des Venenpulses andererseits eine ungeahnte Förderung erfahren, die sich hauptsächlich an die Namen Wenkebach, Mackenzie und H. E. Hering knüpft. Insbesondere ermöglichten diese Forschungen ein tieferes Eindringen in das Wesen der Adams-Stokes'schen Krankheit, deren Pathologie wesentlich erweitert und bereichert hervorging. Wie dies zu geschehen pflegt, führte die Lösung von einer Reihe den sonderbaren Symptomencomplex betreffender Fragen ihrerseits zur Aufstellung neuer Probleme, deren Beantwortung die Sammlung weiteren Thatsachenmaterials und das erschöpfende Studium neuer Fälle erfordert. Dieser Umstand veranlasst mich, in aller Kürze über einige Beobachtungen zu berichten, die ich an einem einschlägigen Falle zu erheben Gelegenheit hatte, während ich bezüglich der Literatur auf ihre wiederholte ausführliche Besprechung in den letzten Beiträgen verweise (1, 2, 3, 4, 5).

Cazzola Giuseppe, 67jähriger Hausbesorger aus Pavia.

Patient stammt von gesunden Eltern, keine hereditäre Belastung. Im 26. Jahre überstand er einen leichten Typhus und genas in ungefähr 3 Wochen. Im Winter 1904 litt Patient an Husten mit schleimig-eitrigem Auswurfe; diese Beschwerden verschwanden im folgenden Sommer, hinterliessen ihm aber dauernd eine leichte Kurzathmigkeit. Patient leugnet jegliche syphilitische Infection; trinkt täglich einen Liter Wein; mässiger Pfeifenraucher, hat er diese Gewohnheit seit nunmehr 10 Jahren aufgegeben.

Den Anfang seiner jetzigen Beschwerden führt Patient auf den Sommer 1904 zurück; sie begannen allmälig mit Schwächegefühl an den unteren Extremitäten und Schwindelanfällen. Patient empfand, und zwar ausschliesslich auf der Strasse, plötzlich Schwarzsehen und Schwindel und war gezwungen, sich einige Augenblicke an die Mauer anzulehnen, worauf er seinen Weg ruhig weitergehen konnte; er suchte im hiesigen Spital ärztlichen Rath und erinnert sich, dass dem Arzte die Verlang-

Digitized by Google

samung des Pulses auffiel, ohne sich aber der Frequenz genau entsinnen zu können. Patient nahm die ihm verschriebenen Medicamente ein; schon im Herbste waren die erwähnten Beschwerden völlig zurückgegangen und er blieb bis auf den folgenden Mai von weiteren Anfällen verschont. Zu dieser Zeit erneuerten sich aber dieselben und zwar mit wachsender Intensität und Häufigkeit. Die Schwindelanfälle, die im Anfang dieser 2. Periode nur nach Aufregungen auftraten, befielen ihn allmälig auch ohne scheinbare Ursachen und verwandelten sich in echte apoplektiforme Insulte. Nach flüchtiger Empfindung von Schwarzsehen fiel Patient bewusstlos, gewöhnlich rücklings, zu Boden, nicht ohne manchmal leichte Verletzungen davonzutragen; sonstige Gefühlswahrnehmungen gingen den Anfällen nicht voraus; nie wurden im Verlaufe derselben Krämpfe noch Athmungsstörungen beobachtet, noch liess Patient Harn unter sich gehen; die Dauer der Bewusstseinsstörung belief sich von wenigen Minuten bis auf $^1/_4$ Stunde; die Anfälle folgten einander in immer kürzeren Intervallen, bis sie sich bald täglich einstellten. Deshalb entschloss sich Patient neuerdings, einen Arzt zu consultiren, und giebt an, dass derselbe eine Pulsfrequenz von 36 Schlägen erhob. Patient machte eine Jodkalikur durch, worauf die Anfälle allmälig seltener auftraten, bis sie seit Ende September völlig ausblieben. Trotzdem leistet Patient, der noch über Kopfdruck, Schwächegefühl an den unteren Extremitäten klagt und kalte Füsse hat, ohne jedoch davon belästigt zu sein, dem Rathe seines Arztes Folge, in unsere Klinik einzutreten. Ich resumire in kurzen Zügen die Krankengeschichte.

7. November 1905. Kräftiger, ziemlich fetter Greis, niedriger Statur. Puls 36, Respirationsfrequenz 20, Temp. 36,5°.

Lungenemphysem mittleren Grades; Schnurren und Giemen hinten unten, besonders links; daselbst klangloses, gross- und mittelblasiges Rasseln. Spitzenstoss nur in linker Seitenlage im 6. Intercostalraume, 2 cm ausserhalb der Medioclavicularlinie schwach sicht- und fühlbar; Frequenz desselben 36. Relative Herzdämpfung: obere Grenze am oberen Rande der 3. Rippe; linke Grenze 2 cm ausserhalb der Medioclavicularlinie; rechte Grenze am rechten Sternalrande. Absolute Herzdämpfung auf den 5. Intercostalraum zwischen Medianlinie und linker Parasternallinie beschränkt. Erster Ton an der Spitze schwach, unrein; laute diastolische Töne an der Herzbasis, an der Pulmonalis zuweilen gespalten. An allen Ostien kurze, systolische, schwache, aber rauhe Geräusche, am deutlichsten auf dem Sternum in der Höhe der 2. Rippe wahrnehmbar, sich in die Halsarterien fortpflanzend; zwischen den einzelnen Herzactionen sind hier trotz wiederholter aufmerksamster Auscultation irgendwelche Töne nicht zu hören. Die Herztöne, nicht aber die Geräusche, sind auch am Rücken in der Paravertebralgegend, am besten links in der Höhe des 6. Dorsalwirbels hörbar; bei Athemstillstand sind daselbst zwischen den dem Radialispulse entsprechenden Tönen ein oder zwei weitere, rasch aufeinanderfolgende Töne, von geringer aber wechselnder Stärke, in wechselndem zeitlichen Abstande vom Arterienpulse wahrnehmbar. Am Halse, aber nur in liegender Stellung, auf der linken Seite deutlicherer Jugularisvenenpuls, scheinbar nicht rhythmisch an den Arterienpuls gebunden, von mehr als doppelter Frequenz und wechselnder Stärke. Deutliche epigastrische Pulsation. Radialispuls 36, kräftig, regelmässig; Radialis etwas rigid, Blutdruck 225 mm Hg (Riva-Rocci).

Der Leberrand überragt den Rippenbogen um zwei Querfingerbreiten in der rechten Parasternallinie, ist regelmässig; die Leber fühlt sich glatt, ziemlich hart an; Leberpulsationen sind weder sichtbar noch fühlbar. Der Harn enthält keine abnormen Bestandtheile. Blutbefund: Hämoglobingehalt 100 (Fleischl), rothe Blutkörperchen 3936000, Leukocyten 9428.

Die Fäces erwiesen sich bei makro- und mikroskopischer Untersuchung normal.

Während seines Aufenthaltes in der Klinik, bis zum 20. December, bekam Pat. jeden 2. Tag steigende Mengen (2—5 ccm) Jodipin (25proc.) subcutan und 10 g

Digitized by Google

Gelatine per os; grössere Mengen Gelatine konnten nicht verabreicht werden, weil sie beständig Magendarmstörungen hervorriefen.

Die Pulsfrequenz schwankte zwischen 32 und 38 und betrug für gewöhnlich 34—36; Spaziergänge, Anstrengungen, Treppensteigen bewirkten nie eine Beschleunigung; der Czermak'sche Vagusdruckversuch rief keine Aenderung der Kammerfrequenz hervor.

Der Blutdruck bewegte sich zwischen 190—230 mm Hg.

Subjectiv fühlte sich Patient besser; besonders milderte sich der lästige Kopfdruck.

Die folgenden Monate brachte Patient zu Hause zu und konnte seinen gewöhnlichen leichten Geschäften ungestört nachgehen. Plötzlich überraschte ihn am 6. März Morgens, während er im Garten Holz spaltete, ein neuer Anfall; er soll volle $^3/_4$ Stunden bewusstlos geblieben sein; daraufhin suchte Patient von Neuem um Aufnahme in die Klinik nach und blieb daselbst zwei Wochen.

Der objective Befund, Puls und Athemfrequenz waren unverändert; die Jodkur wurde fortgesetzt und Patient angewiesen, dieselbe zu Hause per os (Jodgelatine) fortzuführen. Bis auf den heutigen Tag ist Patient, der sich öfters vorstellt, von weiteren Anfällen verschont geblieben.

Während des Aufenthaltes des Patienten auf der Klinik und seiner späteren Vorstellungen wurden über 100 Curven des Arterien- und Venenpulses, des Spitzenstosses und der epigastrischen Pulsation aufgenommen, von denen einige in den beiliegenden Figuren wiedergegeben sind; die Zahl der gewonnenen Curven bezeugt es, auf wie reichlichem Materiale die folgende Analyse beruht. Es kam ein Ludwig'sches Kymographion zur Verwendung; mit grossem Vortheil haben wir uns ferner der von Rihl (6) beschriebenen, sehr empfindlichen modificirten Marey'schen Schreibtrommeln bedient; die Zeit wurde in Ermangelung eines besonderen Chronometers mit dem Jacquet'schen Sphygmographen, auf dessen Knöpfchen ein Strohhalm mit einem Tropfen Paraffin befestigt wurde, verzeichnet. Der Arterienpuls wurde immer von der Arteria cubitalis mit dem Knoll'schen Apparate aufgenommen.

Wie erwähnt, war der Spitzenstoss nur in linker Seitenlage und auch dann sehr schwach sicht- und fühlbar. Fig. 7 stellt eine unter zahlreichen Misserfolgen ziemlich gelungene Curve desselben dar; durch diese, sowie durch die vergleichende Heranziehung der übrigen Curven wird der Mangel hinlänglich ausgeglichen.

Wenn wir nun zur näheren Betrachtung der Curven übergehen, so ersehen wir zunächst, dass dieselben die schon durch die Inspection allein bemerkbare Thatsache bestätigen, dass die Venenpulse die Arterienpulse an Frequenz um mehr als das Doppelte übertreffen; des Weiteren erkennen wir beim Vergleiche der Arterienpulscurven mit dem gleichzeitig aufgenommenen Jugularispulse, dass letzterer nicht rhythmisch an ersteren gebunden ist und keine festen Beziehungen zwischen ihnen bestehen.

Die nähere Analyse lässt uns weiter die mit *c* bezeichneten Erhebungen auf Grund ihrer zeitlichen Uebereinstimmung mit dem Cubitalispulse als mitgetheilte Carotispulse erkennen; diesen folgen, ohne aber nach jedem Arterienpulse mit gleicher Deutlichkeit zum Ausdruck zu kommen, die mit *v'* markirten Kammerstauungswellen, die sich durch ihre Beziehungen zum Arterienpulse als solche kennzeichnen. Ausser

Digitized by Google

den besprochenen constatiren wir zwischen je zwei folgenden Cubitalispulsen weitere zwei bis drei deutliche mit *a* bezeichnete Wellen, die einander in ziemlich gleichmässigen Abständen folgen.

Man könnte daran denken, wie Jacquet (1) für seinen Fall es auch angenommen hat, dass, von den den *c*-Wellen unmittelbar vorausgehenden Vorhofswellen abgesehen, die übrigen Erhebungen dieser Art der Ausdruck von frustranen Herzcontractionen seien, die keinen Herzstoss bewirken und sich in den peripheren Arterien in Folge der geringen ausgetriebenen Blutmenge nicht ausprägen. Das Fehlen von entsprechenden Zacken im Cardiogramm berechtigt uns an sich nicht, — wie Lichtheim (2) hervorhebt und es auch für unseren Fall zutrifft — in Anbetracht seiner geringen Ausprägung diese Möglichkeit auszuschliessen. Fasst man aber diese supponirten Herzcontractionen als frustrane auf, so ist diese Deutung mit der Abwesenheit eines entsprechenden systolischen, bei solchen Contractionen gerade verstärkten Tones nicht gut vereinbar, wie das gelegentliche Auftreten dieser Wellen auch in beträchtlichem Abstande von den *c*-Erhebungen überhaupt gegen ihren ventriculären Ursprung sprechen, da anzunehmen ist, dass im Intervalle sich im Ventrikel eine genügende Blutmenge habe sammeln können, um bei der Contraction desselben eine entsprechende deutliche Welle in den Arterien hervorzubringen. Direct unhaltbar erscheint aber eine solche Annahme für unseren Fall in Anbetracht des Resultates einer im December vorgenommenen Röntgenuntersuchung, welche zeigte, dass die Ventrikelcontractionen nur mit dem fühlbaren Radialispulse zusammentrafen, während zwischen den einzelnen Radialispulsen ausschliesslich Vorhofscontractionen bemerkbar waren. Nachdem aus den erörterten Gründen die ventriculäre Entstehung auch eines Theiles der besprochenen, in ziemlich gleichmässigen Abständen einander folgenden *a*-Wellen fallen zu lassen ist, ergiebt sich, dass dieselben nur von Vorhofscontractionen abzuleiten und als Vorhofswellen zu betrachten sind.

Unsere Curven unterrichten uns eigentlich nur über die Thätigkeit zweier Herzabschnitte, nämlich des rechten Vorhofs und des linken Ventrikels. Arbeiten aber die beiden Vorhöfe und die beiden Ventrikel gemeinsam? Eine unzweideutige Antwort auf diese Frage gab uns die schon erwähnte Röntgenuntersuchung, bei welcher die Synergie sowohl der Kammern, als der Vorkammern zu Tage trat. Ad abundantiam fügen wir zu diesem directen entscheidenden Beweise folgende schon von Mackenzie (7) herangezogene Argumente hinzu, die auch in Ermangelung des Röntgenbefundes theilweise zu demselben Resultate geführt hätten. In Fig. 6 sind die beim Patienten bemerkbaren epigastrischen Einziehungen gleichzeitig mit dem Cubitalispulse aufgenommen; ihre Beziehungen zu letzterem charakterisiren sie als von der Systole des rechten Ventrikels abstammend; es ist folglich anzunehmen, dass sich dieser synchron mit dem linken Ventrikel contrahirt. Ein weiterer in demselben Sinne verwerthbarer Umstand ist von der später noch näher zu besprechenden ungleichen Grösse der *a*-Wellen abzuleiten, die zum Theile auf die Kammersystole zurückzuführen ist und ihrerseits die

Digitized by Google

Folgerung nahelegt, dass die rechte Kammer am Rhythmus der linken Kammer und nicht der rechten Vorkammer theilnimmt. Bezüglich der Vorhöfe kommen bei unseren Cubitalispulscurven die von Mackenzie (7) in den Radialis-, von Roos (8) in den Carotispulscurven gefundenen, den Venenpulswellen entsprechenden und wohl von Contractionen des linken Vorhofs herrührenden Schwankungen nicht zu Tage.

Nach alledem erscheint es, wenn wir uns allein auf die bisher eruirten Thatsachen beschränken, mit Sicherheit festgestellt, dass eine Ventrikelbradysystolie vorliegt, während eine entsprechende Vorhofbradysystolie nicht existirt.

Es erübrigt, die Beziehungen der zahlreichen Vorhofsystolen zu den selteneren Kammersystolen einer näheren Betrachtung zu unterziehen, wobei sich vor Allem die Frage aufdrängt, ob die Thätigkeit der Kammern sich von jener der Vorhöfe vollständig unabhängig abspielt oder nur jede 2. resp. 3. Vorhofsystole von einer Ventrikelcontraction gefolgt wird, ob es sich, um die Hering'sche Ausdrucksweise zu gebrauchen, um Dissociation oder um zeitweiligen Kammersystolenausfall handelt. Die Frage gewinnt deshalb an Interesse, weil ein so maassgebender Forscher, wie H. E. Hering (4) noch jüngst hervorhob, dass „bei kritischer Prüfung der bis jetzt analysirten Fälle vom Charakter der Adams-Stokes'schen Krankheit sich ergiebt, dass nur die Dissociation als erwiesen anzusehen ist, während wir es noch nicht als sicher, wenn auch als wahrscheinlich betrachten können, dass bei jener Krankheit auch Kammersystolenausfall vorkommt.“ Folgende unseren Curven zu entnehmende Beobachtungen stehen mit der aufgeworfenen Frage in Zusammenhang und können zu ihrer Beantwortung verwerthet werden:

1. weisen die Cubitalispulse eine geringgradige, in der Ungleichmässigkeit der *c*—*c*-Abstände zu Tage tretende Arrhythmie auf;

2. bleibt sich — und zwar nicht nur in den abgebildeten, sondern überhaupt in allen zur Verfügung stehenden Curven — das Intervall *a*—*c* bei jeder folgenden Ventrikelaction entweder gleich (Fig. 4), oder wird es grösser, so lange einer Kammercontraction zwei Vorhofsystolen entsprechen, ein Vorgang, der sich constant wiederholt, nachdem vorübergehend einer Kammersystole drei Vorhofswellen vorausgegangen sind;

3. besteht zwischen diesen beiden Vorgängen eine vollständige Harmonie, indem die Arrhythmie der Cubitalispulse mit der wachsenden Grösse des *a*—*c*-Intervalls vollständige Uebereinstimmung aufweist.

Wir dürften kaum fehlgehen, wenn wir diese auffällige und constante Uebereinstimmung nicht als zufälliges Ereigniss, sondern als Folge des ursächlichen Zusammenhanges der beiden Erscheinungen betrachten und die von der Verlängerung des *a*—*c*-Intervalls abhängige Pulsarythmie als Beweis ansehen, dass die Beziehungen in der Schlagfolge zwischen Vorhof und Ventrikel zwar schwer gestört, jedoch nicht vollständig aufgehoben, wir also nicht eine Dissociation, sondern nur Kammersystolenausfall vor uns haben.

Eng mit der erörterten Frage verknüpft ist die mitunter zu Tage tretende Verkürzung des *a*—*c*-Intervalls. Bei oberflächlicher Beobachtung könnte man nämlich geneigt sein, die Erscheinung gegen den Kammer-

Digitized by Google

systolenausfall zu Gunsten der Dissociation geltend zu machen; dass aber eine derartige Folgerung irrthümlich wäre, geht aus dem Umstande hervor, dass die Verkürzung des Intervalls immer nur dann auftritt, wenn einer Kammersystole drei Vorhofserhebungen vorausgegangen sind, wenn also die im wachsenden Intervall jeder zweiten Vorhofssystole folgende Ventrikelcontraction zu einer bestimmten Zeit auch ausbleibt und die Kammersystole erst der dritten Vorhofscontraction folgt. Wenkebach (8) fasste diese Verkürzung des *a-c*-Intervalls in einem Falle Mackenzie's als den Ausdruck der Verkürzung der Ueberleistungszeit auf; in unserem Falle, in dem die Ueberleitung jedenfalls schwer und dauernd gestört und erschwert ist, halten wir es nicht für wahrscheinlich, dass diese, ungeachtet der längeren Pause, schneller stattfinde als unter normalen Bedingungen. Auch der Umstand, dass an anderen Stellen trotz Ausbleibens der Ueberleitung nach zwei Vorhofcontractionen das Intervall, in welchem die Kammersystole der dritten Vorhofsystole folgt, nicht im Geringsten verkürzt ist, spricht nicht zu Gunsten der Verkürzung der Ueberleitungszeit, womit selbstredend die Möglichkeit derselben in anderen Fällen nicht ausgeschlossen werden soll.

Hering und Rihl (9) machen darauf aufmerksam, dass sich die Verkürzung auch durch die Annahme erklären lässt, dass der Ausgangspunkt der Ventrikelthätigkeit vorübergehend die Atrioventriculargrenze ist; so aufgefasst, würde unser Fall nach den Vorstellungen Hering's über die Entwickelung der Dissociation beim Menschen jener Anfangsperiode derselben entsprechen, in welcher bei zunehmender Ueberleitungsstörung die Kammerautomatie in vereinzelten Schlägen aufzutreten beginnt. Wenden wir diese Deutung auf unseren Fall an, so begegnen wir in unseren Curven Stellen, in denen trotz Stattfindens der Ueberleitung mit verlängertem *a-c*-Intervall der *c-c*-Abstand nicht unerheblich grösser ist, als an anderen mit der angenommenen Kammerautomatie; zwar stellt dies Verhalten kein zwingendes Argument gegen die Gültigkeit der Hering-Rihl'schen Auffassung dar, da wir über die Bedingungen des Einsetzens der Kammerautomatie nicht näher unterrichtet sind: sicher redet es aber derselben nicht das Wort. Wir möchten darauf hinweisen, dass für unseren Fall noch eine andere Erklärung für die in Rede stehende Erscheinung gegeben werden kann, und zwar, dass die Ueberleitung auch in diesen Fällen in der Weise stattfindet, dass die Ventrikelcontractionen von der vorhergehenden Vorhofsystole mit Verlängerung des *a-c*-Intervalls übergeleitet wird. Die Verkürzung desselben wäre demnach nur eine scheinbare, indem die betreffende, der Kammersystole unmittelbar vorausgehende Vorhofsystole überhaupt nicht übergeleitet wird, und nur zufällig in diesem Augenblicke stattfindet, wie sie an anderen Stellen mit der Kammersystole zusammentrifft oder ihr folgt.

Es war naheliegend, den Dehio'schen Atropinversuch heranzuziehen, von dem vielleicht Aufschlüsse zur Klärung der Beziehungen zwischen Vorhof und Kammerthätigkeit zu erwarten waren. Patient erhielt am 17. Februar und am 27. Juni 1906 je ein Milligramm Atrop. sulfur. subcutan; in beiden Fällen bezeugte die Pupillenerweiterung, dass das Alkaloid seine Wirkung entfaltet hatte. Beim ersten Versuche war nach 3 Stunden

Digitized by Google

die Kammerfrequenz von 35 auf 33 gesunken; die Vorhoffrequenz erfuhr eine ganz unbedeutende Beschleunigung von 77 auf 84; der Blutdruck stieg von 240 auf 275 mm Hg (Riva-Rocci). Bei der zweiten Injection war die Vorhoffrequenz von 68 auf 85 gestiegen, die Kammerfrequenz von 34 auf 31 gesunken.

Die Atropininjection beeinflusste also die Vorhofsfrequenz das erste Mal kaum, das zweite Mal bewirkte sie nur eine geringfügige Beschleunigung derselben; beide Male erfuhr die Kammerfrequenz eine geringgradige, vielleicht zufällige, jedenfalls nicht leicht zu deutende Verlangsamung; wir möchten übrigens nur auf die Thatsache als solche hingewiesen haben, und es der Analyse analoger Fälle überlassen zu entscheiden, ob ein Zufall im Spiele ist, oder ob sich dies Verhalten wiederholt; denkbar ist es immerhin, dass die Verlangsamung der Kammerfrequenz dadurch entsteht, dass die Vorhofsystolen in Folge ihrer modificirten Frequenz seltener das Uebergangsbündel in zur Ueberleitung günstigen Momenten treffen. Bezüglich der Beziehungen zwischen Arterien- und Venenpulsen nach der Atropininjection, stellt Fig. 8 eine 2 Stunden nach der Injection gewonnene Curve dar, die folgendes Verhalten bietet: es kommen zunächst zwei Herzactionen, bei denen je 3 Vorhofsystolen eine Kammersystole mit abnehmenden *a-v*-Intervallen entspricht, bei der dritten Herzaction kommen nur zwei Vorhofsystolen auf eine Kammersystole; der ganze Vorgang spielt sich dann wieder regelmässig ab. Schematisch dargestellt ist der Vorgang folgender:

a a a v
a a a v
a a v
a a a v
a a a v
a a v etc.

Man könnte zunächst geneigt sein, dieses Verhalten auf Dissociation zurückzuführen; es würde dann gewissermassen eine paradoxe Atropinwirkung vorliegen, im Gegensatz zu der von Hering und Rihl (9) durch Atropin beobachteten Aufhebung des Ventrikelsystolenausfalls; bei reiferer Ueberlegung scheint uns aber die Curve das Vorliegen von Dissociation nicht zwingend zu beweisen, indem sie durch die einfachere Auffassung von Ventrikelsystolenausfall befriedigend erklärt wird, in der Weise, dass während der zwei ersten Kammeractionen in Folge der 3 Vorhofsystolen dauernden Pause, das Intervall *a-v* sich zunächst relativ verkürzt, so dass bei der folgenden Action schon die zweite Vorhofsystole von einer Kammercontraction gefolgt wird; die entsprechend variirenden *c-c*-Abstände befürworten diese Annahme.

Ziehen wir aus den vorausgehenden Betrachtungen das Facit, so beweisen unsere Curven eine schwere Ueberleitungsstörung, während sie zur Annahme von Dissociation nicht berechtigen.

Bei Durchsicht der Curven fallen die erheblichen, seit Stokes bekannten Unterschiede in der Höhe der verschiedenen Vorhofwellen auf. Die Erscheinung steht wohl unstreitig, vor Allem mit dem von Chauveau und Mackenzie herangezogenen Momente in Zusammenhang:

Digitized by Google

fällt die Vorhofsystole mit der Ventrikelsystole zeitlich zusammen, oder noch in die Zeit des Verschlusses der Atrioventricularklappen, so entleert sich der ganze Vorhofinhalt in die Venen und es entsteht naturgemäss ein stärkerer Venenpuls, als wenn bei offenen Atrioventricularklappen der Inhalt des Vorhofs in den Ventrikel übertritt. Ausserdem kommt es des Oefteren zu einer Superposition einer *a*- und *v*-Welle. Wenkebach (8) hat auf den Umstand hingewiesen, dass des Weiteren die stärkere Füllung des Vorhofs mit Blut in Folge des Ausfalls der vorausgehenden Ventrikelsystole an der Erscheinung betheiligt sein dürfte; in unseren Curven tritt dieses Moment im Allgemeinen nicht zu Tage und dürfte es überhaupt bei vorübergehendem Ventrikelsystolenausfall, um welchen es sich in dem von Wenkebach besprochenen Mackenzie'schen Falle handelte, schwerer ins Gewicht fallen als bei dauernder Ueberleitungsstörung, wie sie in unserem Falle vorliegt. Ihrerseits stellt die Erscheinung, sofern man ihre Abhängigkeit von der Kammersystole ananerkennt, einen indirecten Beweis der oben befürworteten Synergie der beiden Ventrikel dar.

Ausser den im Vorhergehenden analysirten Wellen enthalten die Curven weitere, durchschnittlich schwächer ausgeprägte mit v_2 bezeichnete Erhebungen, die mir aufgefallen waren und ich als von den abnormen Circulationsverhältnissen abhängige Stauungswellen gedeutet hatte; die Durchsicht der Belski'schen Arbeit belehrte mich, dass dieser Autor kürzlich auf ihr Vorkommen hingewiesen und ihre Entstehungsweise zu ergründen versucht hatte, wie ihm auch die Verwerthbarkeit derselben zur Deutung des normalen Phlebogramms nicht entgangen war.

Verstehe ich die Auseinandersetzungen Belski's richtig, so fasst dieser Autor die v_2-Wellen als Erhebungen auf, die während der negativen Phase der „elementaren" Vorhofscurve entstehen und von folgenden 3 Factoren beeinflusst werden:

1. die während der Vorhofsdiastole in Folge der bedeutenden vis a tergo stattfindende Stauung und, wahrscheinlich, der Rückstoss an den Vorhofswandungen;
2. das Vorhofstempo;
3. und hauptsächlich die Kammersystole.

Bezüglich letzteren Factors sind wohl alle Autoren darüber einig, dass die Kammersystole einen deutlichen Effect auf den Venenpuls ausübt, wenn auch die Meinungen über den näheren Mechanismus dieses Einflusses noch bedeutend auseinandergehen; die Ausführungen Belski's liefern zu dieser Frage einen werthvollen Beitrag, mit welchem die neuesten Untersuchungen Wenkebach's (11) erfreulich übereinstimmen, während Hering (12) in einer jüngst erschienenen Arbeit eine entgegengesetzte Anschauung verficht und mit experimentellen Belegen stützt.

Betreffs des Vorhofstempos ist Belski unstreitig im Rechte mit der Behauptung, dass dasselbe die Form der „elementaren" Curve beeinflusst, indem bei beschleunigten Vorkammercontractionen die Curve vorzeitig unterbrochen wird, bevor sie ihre vollständige Entwickelung erfahren hat.

Digitized by Google

Zu dem ad 3 auseinandergesetzten Hauptpunkt der Belski'schen Auffassung der Genese der in Rede stehenden Wellen möchte ich folgende Bemerkungen hinzufügen: Wenn nach der Kammersystole eine nicht übergeleitete Vorkammercontraction stattfindet, so bilden bei der darauffolgenden Vorhofsdiastole die Vorkammer und die ebenfalls diastolisch erweiterte Kammer ein einziges, durch die offenen Atrioventricularklappen frei communicirendes Höhlensystem. In Folge der Ansammlung einer gewissen bei der Vorhofsystole hineingetriebenen Blutmenge im Ventrikel dürfte der in diesem herrschende Druck den im soeben entleerten Vorhof vorhandenen übertreffen; das aus den Hohlvenen in den Vorhof und vom Vorhof in den Ventrikel strömende Blut findet also zunächst nicht in der Vorkammer, sondern im Ventrikel ein Hinderniss seines Abflusses. Bestehen diese Ueberlegungen zu Recht, so dürften auch die Ventrikel an der Genese der uns interessirenden am besten als diastolische Stauungswellen zu bezeichnenden Erhebungen betheiligt sein, indem sie dieselben einleiten und auch weiterhin zu ihrer Erzeugung beitragen.

Die Feststellung von atrioventriculärer Dissociation in einer täglich wachsenden Zahl von Fällen Adams-Stokes'scher Krankheit, die experimentelle Erfahrung [Hering (13), His (14), Humblet (15)], dass die Durchtrennung des His'schen Uebergangsbündels Dissociation hervorruft, die wenngleich spärlichen Obductionsbefunde, in denen Läsionen in der Gegend des His'schen Uebergangsbündels gefunden wurden, oder auf Grund der vorliegenden Beschreibung mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen sind [Schmoll (16), Stengel (17), Luce (18), Goddard Rogers (19)] waren die Veranlassung, die über die Pathogenese des Adams-Stokes'schen Symptomencomplexes aufgestellten Theorien einer Revision zu unterziehen und denselben vom Standpunkte seiner innigen Beziehungen zur Dissociation zu beleuchten. Hering (3) spricht sich in dieser Hinsicht folgendermaassen aus: „Da nun die Dissociation einem scharf umschriebenen Symptomencomplex entspricht und dieser bis jetzt nur bei Fällen von sogenannter Adams-Stokes'scher Krankheit beobachtet wurde, wird man wohl künftighin am besten thun, entweder unter der Adams-Stokes'schen Krankheit den Symptomencomplex der Dissociation zu verstehen, oder die Bezeichnung der Adams-Stokes'schen Krankheit ganz fallen zu lassen."

Thatsächlich sind, wie Jacquet (1) ausführlich auseinandergesetzt hat, sowohl die Adams-Stokes'sche myogene, als die Charcot'sche neurogene Theorie, welche den Sitz der Erkrankung in die Medulla oblongata verlegt, durch die anatomischen Befunde nur ungenügend gestützt, indem sowohl die fettige Entartung des Herzmuskels, als Veränderungen der Medulla oblongata unconstant gefunden wurden; ebensowenig kann der Huchard'sche Standpunkt, der die Krankheit auf Sklerose der Coronar- und Hirngefässe zurückführt, Anspruch auf allgemeine Gültigkeit erheben.

Auf breiterer Grundlage beruht die zwischen bulbärer und myogener einen vermittelnden Standpunkt einnehmende Cardarelli'sche (20) Theorie der Vagusreizung, in deren Rahmen wohl eine grössere Anzahl

Digitized by Google

von Fällen unterzubringen und zu deuten sind; es geht denselben aber der constante Nachweis entsprechender anatomischer Veränderungen, sowie das Ausbleiben der Pulsbeschleunigung nach Atropininjection in Fällen sichergestellter Adams-Stokes'scher Krankheit ab.

Das Hering'sche Dilemma ohne Weiteres zu Gunsten der ersten Möglichkeit zu entscheiden und den Symptomencomplex mit der Dissociation zu identificiren, dürfte andererseits in praktischer Hinsicht in bestimmten Fällen mancherlei Schwierigkeiten begegnen. Hering (4) hat es nämlich selbst auf Grund seiner experimentellen Erfahrung vorausgesagt, „dass der Dissociation Kammersystolenausfall vorausgehen dürfte, eventuell auch nachfolgen kann, wie dies ein Fall von Belski und der Fall von Goteling Vinnis (21) zu bestätigen scheint.“ Fügen wir zu diesen Fällen den kürzlich von Roos (5) beobachteten, in welchem zu Anfang nur Kammersystolenausfall bestand und sich die Dissociation erst später entwickelte, und den unserigen, in welchem seit nunmehr einjähriger Beobachtung Dissociation mit Sicherheit nicht festgestellt werden konnte, so würden wir bei Identificirung der Adams-Stokes'schen Krankheit mit der Dissociation in meinem Falle bis jetzt überhaupt, im Roos'schen während der 1. Periode nicht berechtigt gewesen sein, die Diagnose Adams-Stokes'scher Krankheit zu stellen, und beim Nachfolgen von Kammersystolenausfall auf Dissociation derselben Schwierigkeit in entgegengesetzter Reihenfolge begegnen, obwohl es sich offenbar während des Bestehens der Dissociation um dieselbe Krankheit handelt, wie zur Zeit des Kammersystolenausfalls.

Es würde demnach als wesentliche Grundlage der Krankheit eine Erscheinung gelten, die keine unerlässliche Bedingung derselben darstellt, da die Krankheit auch in Abwesenheit des entsprechenden Bildes kürzere oder längere Zeit bestehen kann. Trotz alledem dürfte, bei der jetzigen Sachlage, das Verständniss und eine einheitliche Auffassung des Symptomencomplexes am ehesten auf Grund seiner engen Beziehungen mit der Dissociation zu erzielen sein.

Nach Hering (4) ist nämlich die Dissociation die Folge einer Läsion des His'schen Uebergangsbündels, während dieselbe „weder experimentell noch klinisch als reine Folge der Vagusreizung beobachtet wurde“.

Identificiren wir nun die Adams-Stokes'sche Krankheit statt mit der Dissociation mit der ihr zu Grunde liegenden Läsion des Uebergangsbündels — wie es auch Erlanger (22) und Roos (5) annehmen — so wird eine befriedigende Deutung des den Symptomencomplex betreffenden klinischen und experimentellen Thatsachenmaterials möglich. Diese Auffassung bietet den Vortheil, dass sie die Fälle Adams-Stokes'schen Syndromencomplexes umfasst, auch so lange sie nur Kammersystolenausfall aufweisen, wenn die Läsion des Uebergangsbündels eine beschränkte ist; andererseits die Gefahr, jene Fälle als Adams-Stokes'sche Krankheit aufzufassen und folglich auf eine Läsion des Uebergangsbündels zurückzuführen, in welchen der Kammersystolenausfall von einfacher Vagusreizung abhängig ist. Wir besitzen aber glücklicherweise im Dehio'schen Atropinversuch ein ziemlich einfaches Mittel, um

Digitized by Google

diese Schwierigkeit zu umgehen und die Fälle, in denen Kammersystolenausfall durch Vagusreizung hervorgerufen ist, zu erkennen und von denjenigen, in denen eine Läsion des Uebergangsbündels vorliegt, zu unterscheiden. Bezüglich des Vagusdruckversuches, so bewirkte derselbe in unserem Falle keine Aenderung der Kammerfrequenz, wie dies mitunter auch bei normalen Individuen vorkommt; es ist aber mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu supponiren, dass derselbe in ähnlichen Fällen, bei Kammersystolenausfall in Folge Schädigung des His'schen Uebergangsbündels, im scheinbaren Gegensatze zur wirkungslosen Atropininjection eine Verlangsamung der Kammerfrequenz hervorrufen kann; dieses supponirte gegensätzliche Verhalten dürfte auf Grund der Erwägung vorausgesagt werden, dass eine Beschleunigung durch Nerveneinflüsse nicht möglich erscheint, wenn der Kammersystolenausfall durch eine anatomische Läsion des Uebergangsbündels hervorgerufen, während eine Verlangsamung durch Beeinflussung des noch functionirenden Theiles des Uebergangsbündels noch zu erwarten ist.

Auf diesem Boden ist auch gewissermaassen eine Einigung der myogenen Theorie mit der neurogenen zu erzielen; zwar bezeichnen einige Autoren den Zusammenhang zwischen Affectionen des Hals- oder verlängerten Markes mit dem Adams-Stokes'schen Symptomencomplexe als zweifelhaft. Wenn wir aber jene Fälle berücksichtigen, in denen bei der Obduction Veränderungen der Oblongata oder Vagusläsionen gefunden wurden, und weiter jenen von Zeri (23, 24) beschriebenen, in dem gleichzeitig eigenthümliche Athmungsstörungen bestanden und den His'schen (14) Fall in Betracht ziehen, indem die Ohnmachtsanfälle durch Stillstand der Athmung eingeleitet wurden, so dürfte es kaum plausibel erscheinen, die Krankheit immer von einer primären Anomalie der Herzthätigkeit abzuleiten, obwohl zugegeben werden muss, dass einerseits die Zugehörigkeit der älteren Fälle zur Adams-Stokes'schen Krankheit heut zu Tage zum Theil nicht als sichergestellt betrachtet werden kann, und dass die von His beobachteten, mit Stillstand der Athmung bei weitergehendem Pulse einsetzenden Bewusstseinsstörungen auch in anderer Weise gedeutet werden können.

Da wir wissen, dass Vagusserregung auch beim Menschen [Rihl (19)] Ventrikelsystolenausfall bewirken kann, wobei [Hering (19)] der Vagus das Herz vermittelst jener Fasern beeinflusst, die der Erregungsüberleitung obwalten, so ist es denkbar, dass eine dauernde Reizung derselben Fasern mit der Zeit in einigen Fällen eine Schädigung des Uebergangsbündels hervorruft, welche die Grundlage der Adams-Stokes'schen Krankheit bildet; in solchen Fällen würde der Gegensatz zwischen myo- und neurogener Entstehung, etwa im Cardarelli'schen (20) Sinne überbrückt sein. Sollte es sich ergeben, dass diese Hypothese der Wahrheit entspricht, so dürfte es sogar möglich sein, mitunter auf Grund gleichzeitig vorhandener Athmungsstörungen, wie sie Zeri (24) beschrieben hat, die Fälle indirecter neurogener Abstammung, von denjenigen, in denen die Läsion des Uebergangsbündels eine primäre ist, zu unterscheiden.

Die klinischen, experimentellen und die spärlichen, vorliegenden

Digitized by Google

anatomischen Befunde stehen mit der Auffassung der Adams-Stokes-schen Krankheit als einer Läsion des His'schen Uebergangsbündels, die sich klinisch in einer von Bewusstseinsstörungen begleiteten Dissociation oder einer durch Atropin nicht beeinflussbaren schweren Ueberleitungsstörung offenbart, im besten Einklange; ob diese Definition vollinhaltlich der Wahrheit entspricht, darüber ist das Urtheil in letzter Instanz weiteren pathologisch-anatomischen Befunden vorbehalten. — Es wäre demnach jene der Adams-Stokes'schen Krankheit eine topische Diagnose; die Aetiologie und Natur der Erkrankung des His'schen Bündels kann verschiedenartig sein, worüber schon überzeugende Beispiele vorliegen (Arteriosklerose, Lues, Tumoren); in unserem Falle dürfte mit Wahrscheinlichkeit Arteriosklerose im Spiele sein.

Besonders hervorgehoben zu werden verdient der Umstand, dass die Ohnmachtsanfälle in unserem Falle zu Anfang wiederholt nur im Sommer auftraten, sowie der Einfluss von Aufregungen als gelegentliche Ursache derselben in der ersten Periode, ein Verhalten, dem wir auch in anderen Krankheitsgeschichten des Oefteren begegnen: diese Beziehungen weisen auf eine Betheiligung der Vasomotoren beim Auslösen der Anfälle, wie sie Jaquet (1) beim Zustandekommen derselben annimmt; man kann sich nicht unschwer vorstellen, dass eine durch vasomotorische Einflüsse bewirkte Veränderung der Blutvertheilung die Rolle des die Anfälle auslösenden Momentes spielt. Später entstanden dieselben ohne jegliche ersichtliche Ursache; es dürften die Anfälle am Besten mit Lichtheim (2) jenen bei hochgradiger Aortenstenose vorkommenden gleichzusetzen sein.

Zum Schlusse möchten wir noch auf die bei unserem Patienten vorhandene Erhöhung des Blutdruckes, die auch in einem Theile der üblichen bekannten Fälle constatirt wurde, hinweisen.

Pavia, 30. September 1906.

Literatur.

1. A. Jaquet, Deutsches Arch. f. klin. Medicin. 72. Bd.
2. Lichtheim, Ibidem. 85. Bd.
3. J. Rihl, Zeitschr. f. exper. Pathologie u. Therapie. 2. Bd.
4. E. H. Hering, Verhandl. d. 23. Congresses f. innere Medicin. München 1906.
5. E. Roos, Zeitschr. f. klin. Medicin. 59. Bd.
6. J. Rihl, Zeitschr. f. exper. Pathologie u. Therapie. 2. Bd.
7. J. Mackenzie, Die Lehre vom Puls. S. 267.
8. F. K. Wenkebach, Die Arythmie als Ausdruck bestimmter Functionsstörungen des Herzens. Leipzig 1903. S. 93.
9. E. H. Hering, J. Rihl, Zeitschr. f. exp. Pathologie u. Therapie. 2. Bd. S. 104.
10. A. Belski, Zeitschr. f. klin. Medicin. 57. Bd.
11. F. K. Wenkebach, Archiv f. Anat. und Physiol. Physiol. Abth. 1906.
12. E. H. Hering, Archiv f. d. ges. Physiologie. 106. Bd.
13. Derselbe, Ibidem. 108. Bd.

Digitized by Google

14. W. His jun., Deutsches Arch. f. klin. Medicin. 64. Bd.
15. M. Humblet, Arch. intern. de Physiologie. 1. III. Bd.
16. E. Schmoll, American Med. Association 1906. Citirt nach Hering (3).
17. A. Stengel, The American Journal of the Med. Sciences. 130. Bd.
18. Luce, Deutsches Arch. f. klin. Medicin. 74. Bd.
19. Goddard Rogers, Cannstatt's Jahresber. 1857. 3. Bd.
20. A. Cardarelli, Le malattie nervose e funzionali del cuore. Napoli 1892.
21. Goteling Vinnis, Diss. Leiden 1905. Cit. nach Hering (4).
22. J. Erlanger, The Journal of experimental Medicine. 8. Bd.
23. A. Zeri, Il Policlinico. 1903.
24. Derselbe, Riforma medica. 1903.

Digitized by Google

VIII.

Zur operativen Behandlung gewisser Lungenkrankheiten (Emphysem und Tuberculose).

Von

Ludwig Hofbauer (Wien).

(Mit 4 Abbildungen im Text.)

In dem jüngst erschienenen Hefte dieser Zeitschrift giebt W. A. Freund eine so nachdrückliche Empfehlung der operativen Behandlung des phthisischen Habitus, sowie des „auf starrer Thoraxdilatation beruhenden alveolären Emphysems", dass es wohl geboten erscheint, mit den Resultaten einer diesbezüglichen, seit längerer Zeit schon fertiggestellten Versuchsreihe nicht länger hinter den Bergen zu halten.

Freund hat mit emsigem Fleiss seit mehreren Decennien sich dem Studium der Veränderungen gewidmet, welche die knöchernen, bezw. knorpeligen Constituentien des Thorax bei phthisischem Habitus und Emphysem aufweisen. Vor langer Zeit schon konnte er darauf hinweisen, dass der schmale Thorax der Engbrüstigen durch ein Zurückbleiben der ersten Rippenknorpel in ihrem Längenwachsthum bedingt sei. Er führt diese Verkümmerung auf eine primäre Veränderung der Rippenknorpel zurück und glaubt mit Zugrundelegung der Resultate dieser rein anatomischen Untersuchungen das prädilective Befallenwerden der unter diesen veränderten Thoraxstellen gelegenen Lungenspitzen bei der Tuberculose erklären zu können. Er hält das behinderte Wachsthum der Rippen für das Primäre, die geringe Widerstandsfähigkeit der Lungenspitzen gegenüber dem Tuberkelbacillus für das Secundäre.

Ebenso glaubt er für die Ausbildung des Emphysems in vielen Fällen eine primäre Veränderung der Rippenknorpel verantwortlich machen zu können, welche consecutiv eine Veränderung der darunter liegenden Lungenpartien im Sinne emphysematöser Degeneration veranlasse. Auf Grund dieser Erwägungen nun empfiehlt Freund chirurgische Intervention im Sinne eine Operation an den Rippenknorpeln, welche primär erkrankt seien.

Er schreibt:

(S. 479) „Die einzelnen Momente der sich hier abspielenden Processe, welche zu jenen therapeutischen Indicationen führen, ordnen sich in folgender Reihe: Die

Digitized by Google

obere Brustapertur, welche in Structur und Function von den unteren Thoraxpartien abweicht, kann durch Verkürzung des ersten Rippenknorpels, nach neueren Untersuchungen auch des Rippenknochens (auch des Wirbelkörpers?) symmetrisch oder assymetrisch stenosirt sein. Diese Stenose bewirkt Schwerbeweglichkeit, bei hohem Grade selbst Unbeweglichkeit der oberen Apertur, und nach Vollendung des Wachsthums, wobei die Lungenspitzen in den Bereich der allmälig stärker geneigten oberen Apertur hinaufgerückt sind, Furchenbildung, behinderte respiratorische Verschiebung und ungenügende Ventilation der oberen Lungenlappen. Damit ist ein Locus minoris resistentiae geschaffen und diese Stelle zur bacillären Lungenphthise prädisponirt. Dieser Zusammenhang ist durch die neuesten Untersuchungen, welche in einer Preisarbeit des Herrn Dr. Carl Hart veröffentlicht werden, aufs Neue constatirt. Vervollständigt wird dieser Circulus vitiosus durch den Nachweis des Einflusses der eigenthümlichen Verlaufsrichtung und Verkümmerung des hinteren apicalen Bronchialastes (Birch-Hirschfeld, welcher die mehrfach constatirte Coincidenz dieser Verkümmerung mit schwächlichem, flachem Thoraxbau betont). Von sehr hohem Interesse sind Compensationsvorgänge an der stenosirten oberen Brustapertur. Entweder kommt es unter Lockerung der Verbindung zwischen Manubrium und Corpus sterni und unter Ausbildung des sogenannten Louis'schen Winkels zu einer mächtigen Entwickelung des zweiten Rippenbogens, welche dann die Rolle des ersten, unbeweglich gewordenen, in der Respiration mehr oder minder vollständig übernimmt oder (und dies ist der interessantere Vorgang) es kommt bei gesteigerter Action der Scaleni zu einer Fractur des ersten Rippenknorpels mit Ausbildung einer Pseudarthrose, die weiterhin zur wahren Gelenkbildung führen kann. Die dadurch wiederhergestellte Beweglichkeit der oberen Brustapertur kommt der Ventilation und damit der Ernährung der vorher erkrankten Lungenpartien zu Gute: man findet dann die Lungenspitzen unter gewissen Umständen häufig im Zustande der geheilten Phthise.

Diese in meinen oben erwähnten Schriften genau beschriebenen Vorgänge, welche natürlich nur die unmittelbaren Folgen der primären Thoraxveränderungen darstellen, sind neuerdings unter Anwendung der neuesten Untersuchungsmethoden sowohl anatomisch als auch klinisch von mir und Anderen mit Sicherheit constatirt. Speciell mittelst der Radioskopie ist der Zustand der oberen Brustapertur, Stenose und Gelenkbildung auf das sicherste zu erkennen. Bekanntlich gelingt es bis zu einem gewissen Grade auch über den Zustand der Lungen durch dasselbe Hülfsmittel sich zu unterrichten.

Auf Grund dieses Erkenntnisses beruht mein Vorschlag einer operativen Behandlung der stenosirten oberen Brustapertur und ich formulire die Indication in folgendem Satze:

„Bei constatirter Stenose und Unbeweglichkeit der oberen Apertur, besonders erblich Belasteter, soll nach wiederholtem Auftreten von Spitzenkatarrhen oder bei bereits erfolgter, auf die Lungenspitzen beschränkter bacillärer Erkrankung der erste Rippenknorpel ein- oder beiderseitig durchschnitten werden."

Der Beweis dafür, dass die Lungenspitzentuberculose resp. deren Heilung „nur die unmittelbaren Folgen der **primären** Thoraxveränderungen darstellen", ist wohl schwerlich als erbracht, der Vorschlag der Operation zur Behebung der „Ursache" als genügend fundirt anzusehen.

Freund baute eben lediglich auf den Ergebnissen anatomischer Forschung auf und berücksichtigte wenig die durch physiologische Forschung geförderten diesbezüglichen Thatsachen. Die letzteren bringen uns auf diesem schwierigen Terrain wesentlich vorwärts und fördern Schlussfolgerungen zu Tage, von denen ich einige vor 2 Jahren schon

Digitized by Google

auf dem Congress für innere Medicin in der Discussion[1]) zu dem Thema „Vererbung“ angedeutet habe. Dortselbst habe ich zum ersten Mal darauf hingewiesen, dass das Verständniss für die Entstehung des phthisischen Körperbaues erleichtert wird, wenn man sich in Erinnerung zurückruft, auf welche Weise denn die verschiedenen Formen der Athmung statthaben. Ich habe damals schon darauf hingewiesen, dass die Entstehung des phthisischen Habitus leicht verständlich wird, wenn man die Verkümmerung der oberen Thoraxabschnitte gemäss allgemein herrschenden Grundsätzen auffasst, als Folge einer mangelhaften Bethätigung derselben.

Conform den bisher bekannt gewordenen diesbezüglichen Erfahrungen kommt nämlich eine solche mangelhafte Längenentwicklung der Knochen primär und secundär vor. Dass es sich bei der in Rede stehenden Verkürzung der Rippenringe um eine primäre Schädigung handeln sollte, ist an und für sich schon unwahrscheinlich und entbehrt eine solche Annahme jedweder begründeten Prämisse. Sie wird ganz besonders dadurch unwahrscheinlich, dass sie, wie Freund selbst erwies, keineswegs in allen Fällen an ein- und derselben Stelle sich geltend macht, sondern manches Mal die oberste, manchmal tiefer unten gelegene Partien des Thorax betrifft und auch auf beiden Seiten des Thorax keineswegs gleichmässig ausgeprägt erscheint.

Fernerhin sprechen gegen die Richtigkeit der Freund'schen Theorie die Erfahrungen der Kinderärzte, betreffend die Entstehungsweise des erworbenen phthisischen Habitus.

In der Discussion zu Freund's Vortrag in der Berliner medicinischen Gesellschaft[2]) machte B. Fraenkel darauf aufmerksam, dass sich bei Kindern unter unseren Augen der phthisische Habitus oft dann entwickle, wenn sie durch langdauernde Krankheit ans Bett gefesselt sind. Für solche Fälle kann wohl auch Freund nicht annehmen, dass plötzlich unter dem Einfluss der Erkrankung sich eine primäre krankhafte Anlage eben nur in den Knorpeln der ersten Rippen entwickle. Es ist dafür zumindest gar kein einleuchtender Anhaltspunkt gegeben. Ebensowenig lassen sich mit Freund's Annahme die Erfahrungen von Rosenthal und von Fraenkel vereinbaren, welche beide fanden, dass ein bereits activirter phthisischer Habitus schwinde, wenn man die betreffenden Kinder Athemübungen machen lässt. Durch solche Uebungen wird doch, wie auch Freund wohl zugeben muss, die Knorpelanlage nicht wesentlich verändert. Verständlich aber wird dieses eigenthümliche Verhalten unter dem Gesichtswinkel der physiologischen Beobachtung, die zur Annahme drängt, die vorliegende Knochenveränderung sei secundärer Natur. Diese Annahme befindet sich, wie wir alsbald sehen werden, im vollsten Einklang mit einer ganzen Reihe von klinischen Erfahrungsthatsachen, welche besagen: Ein solches Zurückbleiben im Längenwachsthum weisen die Knochen immer dann auf, wenn während der Wachs-

1) Verhandl. des 22. Congresses f. innere Medicin. 1905. Wiesbaden. S. 99.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1902.

Digitized by Google

thumszeit derselben die diese letzeren bewegenden Muskeln nicht in genügendem Ausmaass in Function treten.

Das normale Wachsthum des Knochens vollzieht sich auf Grund zweier Functionen: der normalen Ernährung einerseits und der auf das wachsende Organ einwirkenden normalen Wachsthumsreize andererseits.

So wenig es fraglich sein kann, dass bei mangelhafter Ernährung eines Organes eine mangelhafte Ausbildung desselben resultirt, ebenso wenig kann es langathmiger Auseinandersetzungen bedürfen, wenn es den Nachweis gilt, dass jedes im Wachsthum begriffene Organ von Wachsthumsreizen getroffen werden muss, wenn es sich normaliter entwickeln und vergrössern soll. Für den Knochen und den Knorpel ist gewiss einer der wesentlichsten Wachsthumsreize darin zu erblicken, dass sie in Function gesetzt werden. Bei Ausfall der Function verkümmert das Organ ja sogar dann, wenn es schon voll entwickelt war. Wenn es überhaupt nöthig ist, hierfür einen Beweis zu erbringen, so sei es gestattet, kurz auf die Veränderungen hinzuweisen, welche nach tausendfältiger Erfahrung an Amputationsstümpfen und bei Ankylosirung von Gelenken an den betreffenden Knochen nachweislich werden. Die Knochensubstanz wird in allen diesen Fällen im Laufe der Jahre so wesentlich reducirt resp. rareficirt, dass an Stelle eines festen compacten Knochens ein spongiöser brüchiger Torso zurückbleibt.

Um wie viel mehr erst muss sich der Ausfall der Function in solchen Fällen geltend machen, wo der Knochen noch in seiner Entwicklung begriffen ist. Wenn da der Wachsthumsreiz ausfällt, so kommt es überhaupt gar nicht zu normaler Grössenentwicklung, das Organ bleibt auf einer infantilen Stufe stehen. Das Längenwachsthum des Knochens geschieht aber in der Weise, dass an der Knorpelknochengrenze neue Schichten angesetzt werden. Hier also muss der Wachsthumsreiz einsetzen.

Dem entsprechend wird sich ein Zurückbleiben des Längenwachsthums dann finden, wenn auf diese Knochenknorpelgrenze die normalen Wachsthumsreize nicht einwirken. Letztere bestehen de norma darin, dass die das knöcherne Gebilde in Bewegung setzenden Muskeln ihre Function vollauf erfüllen. Zu diesem Schlusse berechtigen uns vielfache Erfahrungen auf dem Gebiete der Pathologie. Wir sehen, dass die Extremitätenknochen in ihrem Längenwachsthum dann zurückbleiben, wenn die Muskeln, welche zu ihnen gehören, während der Wachsthumsperiode zur Unthätigkeit verurtheilt sind.

Das ausgesprochenste Beispiel dieser Art bilden die Verkürzungen der Knochen, welche sich bei der Kinderlähmung geltend machen. Hier kommt es zu einem ganz ausgesprochenen Zurückbleiben in der Längenentwicklung der befallenen Extremitäten.

Gegen die Verwerthung dieses klassischesten Beispieles liesse sich der Einwand erheben, dass hier vielleicht nicht die Unthätigkeit der Muskeln dafür verantwortlich zu machen sei, wenn der Knochen nicht zur vollen Längenausbildung gelangt, sondern die Schädigung der trophischen Bahnen. Dadurch, dass die trophischen Centren im Rückenmark Schaden erleiden, liesse sich diese pathologische Verkürzung der

Digitized by Google

Knochen vollauf erklären. Dieser Einwurf lässt sich jedoch leicht entkräften. Die Entwicklung der vollen Knochenlänge bleibt nämlich auch dann aus, wenn die Schädigung der Function resp. die Lähmung der Muskeln nicht wie in dem letzterwähnten Beispiele durch Störungen im Bereich der trophischen Rückenmarkscentren resp. der dieselben mit der Peripherie verbindenden Nerven ausgelöst wird, sondern wenn direct die Hirnrinde geschädigt ist.

So schreibt Sahli:

„Bei allen in früher Jugend auftretenden Lähmungen, mögen dieselben peripherer oder centraler Natur sein (cerebrale und spinale Kinderlähmungen) pflegt das Knochenwachsthum erheblich hinter der Norm zurückzubleiben.“ (Lehrbuch der klin. Untersuchungsmethoden. Deuticke. Leipzig-Wien. 1902. S. 761.

Unter solchen Umständen wird der Einwand einer directen Schädigung der trophischen Bahn hinfällig und ist es als erwiesen zu betrachten, dass trotz Erhaltenseins der trophischen Einflüsse das Knochenwachsthum hinter der Norm zurückbleibt, wenn während der Wachsthumsperiode die den Knochen bewegenden Muskeln functionell geschädigt werden.

Auf diesen Erfahrungsthatsachen basirend, scheint der Weg gegeben, auf welchem sich die Forschung betreffs der Ursachen des gehinderten Knochenknorpelwachsthums zu bewegen hat. Es scheint naheliegend, dass die von Freund beschriebenen Verkümmerungen einzelner Rippen damit zusammenhängen, dass letztere functionell während der Wachsthumsperiode nicht genügend in Thätigkeit treten. Die Hemmung in der Entwicklung der oberen Rippenknorpelringe würde also entsprechend diesen Vorstellungen auf einer mangelhaften Function der dieselben bewegenden Muskeln beruhen, es wäre also eine mangelhafte respiratorische Thätigkeit der betroffenen Thoraxabschnitte anzunehmen. Nun scheint es auf den ersten Blick unwahrscheinlich, dass sich eine solche mangelhafte respiratorische Thätigkeit auf ganz bestimmte Partien des Brustkastens beschränken könnte, während die übrigen Antheile desselben genügend stark sich bethätigen, so dass diese ersterwähnten Partien mangels der nöthigen Wachsthumsreize in ihrer Entwicklung zurückbleiben, während die übrigen Partien vollkommen normale Entwicklung erreichen. Dienen doch beide Theile derselben Function, i. e. der Athmungsarbeit.

Wenn wir uns aber näher mit dem Studium der Athmungsphysiologie beschäftigen, weichen diese vorgebrachten Bedenken alsbald. Es zeigt sich, dass in der That ein krasser functioneller Unterschied zwischen den oberen und den unteren Antheilen des knöchernen Brustkastens besteht. Es hat dies eine ganze Reihe von Untersuchungen mit voller Evidenz erwiesen.

Wie diese Untersuchungen übereinstimmend lehren, geht es nämlich keineswegs an, von der respiratorischen Bewegung des Brustkastens schlechtweg zu sprechen. Es ist unbedingt nöthig, die ruhige Athmung von der vertieften, angestrengten zu trennen; denn hierbei treten ganz verschiedene Bewegungsmechanismen in Function.

Bei gewöhnlicher ruhiger Athmung sind keineswegs alle Theile der

Digitized by Google

Lunge resp. des knöchernen Brustkastens gleichmässig bethätigt; lediglich die unteren Partien der Lunge besorgen dieselbe. Es beruht das darauf, dass die Athmung von verschiedenen Inspirationsmuskeln besorgt wird, von denen keineswegs alle gleichmässig sich in die Function theilen. Bei der ruhigen Inspiration geschieht die Vergrösserung des Fassungsraumes des Brustkastens fast lediglich mit Hülfe der die unteren Theile desselben ausweitenden Muskeln, ja sogar fast ausschliesslich mit Hülfe der Zwerchfellscontraction. Ein entsprechendes Quantum Luft strömt dann in den Brustkasten, aber fast lediglich in die unteren Partien desselben ein, denn nur dort findet eine inspiratorische Weitung der Lunge statt. Diejenigen Inspirationsmuskeln hingegen, welche die Rippen bewegen, insbesondere die zu den obersten Rippen ziehenden, leisten bei der ruhigen Athmung nahezu keine Arbeit. Schon der alte Anatom Haller hatte diese Erkenntniss in die Worte gekleidet: „In naturali inspiratione solum movetur diaphragma costis ad sensum immotis". Auch Hutchinson, der im weitesten Ausmaass mit Verwendung von Messapparaten die respiratorischen Bewegungen der einzelnen Thoraxabschnitte prüfte, fand, dass die oberen Thoraxabschnitte bei der ruhigen Athmung sich nicht bewegen. Sie bleiben völlig ruhig, es sind nach ihm bei der ruhigen Athmung lediglich die unteren Brustkastenabschnitte thätig.

Sibson, der mit anderen Apparaten Hutchinson's Angaben nachprüfte, kam zu dem Resultate, dass die oberen Thoraxabschnitte zwar nicht völlig ruhig stehen, ihre Bewegungen jedoch bei der ruhigen Athmung so geringfügige seien, dass man mangels messender Methoden bei blosser Besichtigung ihre Bewegung gar nicht merkt, während die unteren Thoraxabschnitte sichtbare respiratorische Bewegungen aufweisen.

Ganz anders hingegen verhält sich die Bewegung des Thorax bei vertiefter angestrengter Athmung. Sowie die letztere einsetzt, werden die Rollen der verschiedenen Thoraxabschnitte gewechselt; sie sind den bei ruhiger Athmung innegehabten diametral entgegengesetzt.

Während bei ruhiger Athmung die oberen Abschnitte des Brustkastens fast völlig ruhig blieben und lediglich die unteren Thoraxpartien den Gaswechsel besorgten, geschieht die bei angestrengter Athmung in Action tretende Verstärkung der Respiration lediglich mit Hülfe der oberen Brustabschnitte. Nunmehr treten die Inspirationsmuskeln dieser Theile in Action, der Thorax weitet und entfaltet sich in seinen oberen Partien und dadurch wird dem gesteigerten Bedürfniss nach Luft entsprochen.

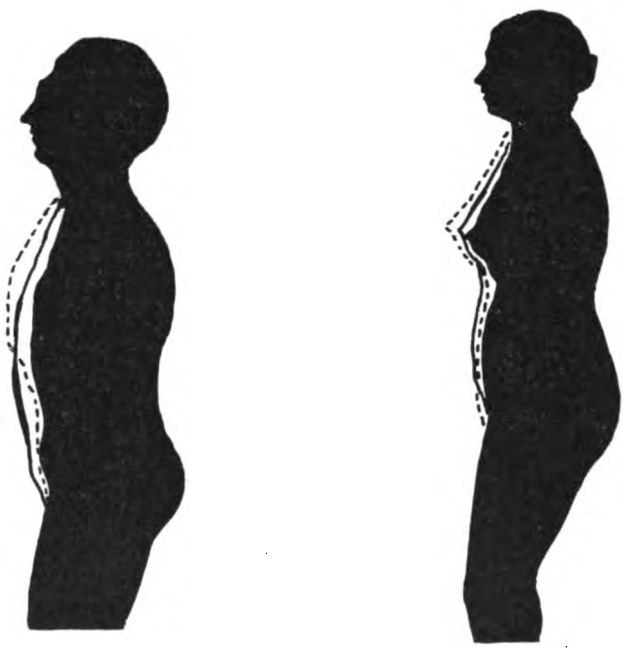
Am besten lässt sich dieser functionelle Unterschied klar vor Augen führen, wenn man nach Hutchinson's Vorgang graphisch die Ausweitung der einzelnen Thoraxabschnitte in ihren Grössenverhältnissen vor Augen führt. Man sieht dann auf den ersten Blick, dass die Respiration nicht etwa in der Form vor sich geht, dass alle Theile des Brustkastens sich gleichmässig von dem Mittelpunkte desselben entfernen, wenn es gilt Luft einzusaugen. Vielmehr besitzen die verschiedenen Antheile verschieden grosse Athemexcursionen. Fernerhin ist diese Verschiedenheit der Athemexcursion nicht etwa für alle Arten der Athmung

Digitized by Google

eine gleichartige; es entfernen sich nicht etwa alle Theile des Thorax bei vertiefter Athmung proportionaliter um gleichviel mehr von dem Centrum des Brustkastens, als bei der ruhigen Athmung. Wäre dies der Fall, so würden bei graphischer Darstellung der inspiratorischen Thoraxweitung die beiden so gewonnenen Linien um das Centrum des Brustkastens einander parallel wie Kugelschalen gelagert sein. In Wirklichkeit aber handelt es sich nicht um zwei parallel verlaufende Linien, von denen die eine die Excursionen bei ruhiger, die andere die bei tiefer Athmung darstellt, sondern es kommt eine Kreuzung der Linien zu

Fig. 1.
(Copirt aus: Hutchinson, Med. chir. Transactions. Bd. XXIX. S. 186. Fig. 13.)

Fig. 2.
(Copirt aus: Hutchinson, Med. chir. Transactions. Bd. XXIX. S. 194. Fig. 19.)



----- Stand des Thorax bei tiefer Einathmung.
——— " " " " ruhiger Einathmung.
Vorderer Schattenrand: " " " " der Ausathmung.

Stande. Diese Verhältnisse werden ohne Weiteres durch einen Blick auf Fig. 1 klar. Dieselbe entstammt der Arbeit von Hutchinson.

Sie zeigt, dass die oberen und unteren Brustabschnitte functionell von einander völlig verschieden sind. Gegen diese Deduction liesse sich ein Einwand erheben dahingehend, dass der Athemtypus des Menschen für Mann und Weib keineswegs gleichartig sei. Das Weib athmet nach der übereinstimmenden Erfahrung aller Autoren weniger mit seinem Zwerchfell und mehr costal als der Mann. (Hierfür ist nicht etwa das Tragen des Mieders verantwortlich zu machen, welches panzerförmig den Bauch bei der Athmung behindert: Vielmehr ist darin eine functionelle Eigenthümlichkeit zu sehen, wie eingehende Untersuchungen Sibson's

Digitized by Google

bei Mädchen, welche noch nie Mieder getragen haben, erweisen.) Es scheint sonach für das Weib der functionelle Unterschied zwischen den oberen und unteren Thoraxabschnitten nicht so sehr zu gelten wie für den Mann. Dieser Einwand wird aber hinfällig, wenn man die von den betreffenden Autoren erhaltenen Resultate der respiratorischen Messungen beim Weib betrachtet. Es ergab sich hierbei, dass beim Weib zwar die Rippen für das Zwerchfell vicariirend eintreten, jedoch nicht in der Form, dass die oberen Brustkastenpartien die Function des Zwerchfells übernehmen, sondern lediglich die unteren. Es werden mithin nur die unteren und mittleren Thoraxabschnitte beim Weibe stärker respiratorisch geweitet als beim Mann. Die oberen Abschnitte hingegen werden bei beiden Geschlechtern bei der ruhigen Athmung nahezu gar nicht bewegt. Auch beim Weib tritt ein functioneller Unterschied zwischen den oberen und unteren Brustkastenpartien in dem früher dargelegten Sinne zu Tage. Hiervon überzeugt schon ein Blick auf die ebenfalls aus Hutchinson's Werk stammende Fig. 2.

In Uebereinstimmung mit diesen Resultaten befindet sich der von mir vor Jahresfrist schon angegebene Befund, dass bei ruhiger Athmung die Lungenspitzenfelder keine inspiratorische Aufhellung bei radiologischer Beobachtung aufweisen, wohingegen bei forcirter Athmung eine hochgradige Aufhellung der Spitzenfelder sich geltend macht (Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 59. S. 49.)

Diesen Befund konnte Freund bestätigen und fügt er selbst hinzu (S. 492):

„Dass die tägliche Erfahrung der Auscultation der Lungen, nach welcher die Lungenspitzen bei der gewöhnlichen, besonders ventralen Athmung sehr wenig ventilirt werden und deshalb kein oder sehr schwaches Athemgeräusch hören lassen und dies erst bei tiefster Inspiration deutlich geben, spricht ebenfalls in diesem Sinne."

Auf Grund dieser mehrfachen, in demselben Sinne sprechenden Thatsachen lässt sich nun leichter begreifen, dass es zu einer verschieden starken Ausbildung der verschiedenen Thoraxabschnitte kommen kann. Sie besorgen verschiedene Functionen und dementsprechend können dem einen Theil, der öfter in Function tritt, leicht mehr Wachsthumsreize zufliessen, als dem anderen, der sich weniger häufig bethätigt. Es wird so leichter begreiflich, dass es, wie Freund dies nachgewiesen, zu einem Zurückbleiben in der Entwicklung der die oberen Thoraxabschnitte bildenden starren Gebilde kommen kann, trotzdem die übrigen Theile des Thorax und des ganzen Skeletts gute Ausbildung zeigen. Wenn wir uns vorstellen, dass ein sonst völlig normal sich entwickelndes Kind niemals Gelegenheit findet, angestrengt und keuchend zu athmen, so leuchtet es ohne Weiteres ein, dass bei diesem Kind, welches niemals Gelegenheit findet, seine oberen Thoraxabschnitte in Function zu setzen, diesen Partien keine Wachsthumsreize zufliessen. Der untere Brustkasten wird sich gut entwickeln können: denn die Reize, welche derselbe zu seiner normalen Ausbildung nöthig hat, fliessen ihm ja bei der ruhigen Athmung zur Genüge zu. Die oberen Abschnitte des Brustkastens hingegen bleiben ausser Function. Es fehlt der Wachsthumsreiz für die Knochen und Knorpel daselbst; denn niemals werden die-

Digitized by Google

selben bewegt, es tritt niemals tiefe Athmung ein. So bleibt denn das Wachsthum dieser Partie des Brustkastens ein mangelhaftes. Sie verkümmert und erscheint gegenüber den anderen Thoraxabschnitten in ihrer Entwicklung zurückgeblieben. So erklärt sich in einfacher Weise die sonst räthselhafte Verkümmerung der oberen Brustkastenabschnitte bei sonst normaler Entwicklung.

Diese rein theoretische Erwägung erhält eine wesentliche Stütze durch die vorerwähnte klinische Erfahrungsthatsache. Es ist seit Langem den Kinderärzten bekannt, dass Kinder, welche durch langwierige Krankheiten gezwungen sind, längere Zeit im Bette liegend zu verbleiben, phthisischen Thoraxbau bekommen, trotzdem die Krankheit fernab von den Gebilden des Thorax sich abspielte. Wäre die Krankheit als solche die Ursache einer mangelhaften Entwicklung gewesen, dann wäre es nicht einzusehen, warum sich lediglich die oberen Brustkastenabschnitte in ihrer Entwicklung behindert erweisen, während die unteren völlig normale Ausbildung darthun. Dieses Verhalten wird aber wohl verständlich, wenn wir im Sinne der eben gegebenen Ausführungen uns daran erinnern, dass bei Bettruhe selbstredend keine Gelegenheit gegeben ist, angestrengte Athmung einzuleiten. Es fallen dadurch die Wachsthumsreize für die lediglich bei tiefer Athmung in Action tretenden oberen Abschnitte des Brustkastens weg, während die bei der ruhigen Athmung vollauf beschäftigten unteren Brustkastenabschnitte genügend von Wachsthumsreizen betroffen werden.

Und ebenso erklärt es sich leicht, wenn man oftmals die Erfahrung zu machen Gelegenheit hat, dass es gelingt, durch Athemübungen einen exquisit phthisischen Thorax in einen normalen umzuwandeln. Auf diese vielfach gemachte Erfahrung wies B. Fränkel bei der Discussion über Freund's Vortrag mit den Worten hin: „Es gelingt nicht selten bei phthisischem Habitus, durch Athemübungen, namentlich durch Gesangsunterricht den phthisischen Habitus in einen normalen zurückzubilden und das wäre unmöglich, wenn primäre Veränderungen des starren Thorax die Ursache dieses Habitus wären“.

Ein weiterer Hinweis liegt in der oftmals constatirten Eigenthümthümlichkeit, dass die mit phthisischem Habitus Behafteten eine auffallend geringe vitale Capacität besitzen, ein Verhalten, welches bislang nicht genügend erklärt wurde. Scheint es doch fast unbegreiflich, dass der Verringerung des Fassungsraumes der obersten Brustantheile eine so bedeutende Schmälerung der vitalen Capacität entsprechen sollte, trotzdem selbst normaliter der Fassungsraum dieser Brustabschnitte gegenüber dem der übrigen Brusthöhle im Ganzen verschwindend klein zu nennen ist. Unter dem Gesichtspunkte der vorausgehenden physiologischen Betrachtungen verliert dieser Zusammenhang zwischen phthisischem Habitus und verringerter vitaler Capacität alles Räthselhafte. Die vitale Capacität giebt lediglich ein Maass für die Grösse der forcirten Athembewegungen. Sie drückt den Unterschied zwischen maximaler Inspiration und maximaler Exspiration in Zahlen aus. Sie muss also in erster Linie von der Tüchtigkeit der die forcirte Athmung besorgenden Antheile abhängen. Diese sind beim phthisischen Habitus, wie die Herabsetzung

Digitized by Google

der vitalen Capacität beweist, ungenügend ausgebildet. Es handelt sich um eine Insufficienz der die vertiefte Athmung besorgenden Muskel- und Thoraxabschnitte. Das sind die oberen Antheile des Letzteren und als sichtbares, äusseres Zeichen der herabgesetzten Function erscheinen die Rippen daselbst in ihrem Wachsthum zurückgeblieben.

So lässt sich denn als Ursache der Stenose der oberen Brustapertur die mangelhafte Bethätigung der daselbst inserirenden Athemmusculatur ansprechen. Sie ist dadurch bedingt, dass lediglich bei tiefer Athmung diese Muskeln in Function treten, während die die unteren Rippen bewegenden Muskeln schon bei der gewöhnlichen ruhigen Athmung in Action gesetzt werden. Wenn also keine Gelegenheit zur Bethätigung der tiefen Athmung gegeben ist, so entfällt für die hierbei bewegten Rippen der Wachsthumsreiz, sie bleiben in ihrer Entwicklung zurück.

Wenn wir weiterhin uns damit beschäftigen, die Bedeutung dieser Momente für die Entwicklung der Spitzenphthise zu erörtern, so geben uns auch hierfür die Resultate physiologischer Forschungen genugsamen Aufschluss. Sie machen uns den Zusammenhang zwischen der Functionsverschiedenheit der oberen und unteren Brustabschnitte einerseits und der Verschiedenheit in der Disposition zur Tuberculose, welche die oberen von den unteren Lungenabschnitten unterscheidet, leicht verständlich.

Die Functionsverschiedenheit der Thoraxpartien führt nämlich auch zu einer wesentlichen Aenderung in den Eigenschaften des darunter gelegenen Lungengewebes, die sich nicht bloss auf den Luftgehalt beschränken, sondern auch auf die Blut- und Lymphversorgung erstrecken. Durch die respiratorische Ausweitung des knöchernen Thorax wird nämlich in den von ihm eingeschlossenen Lungen der negative Druck gesteigert und in Folge dessen nicht bloss Luft eingesogen, sondern auch eine stärkere Blutversorgung erzeugt.

Heger und Spehl konnten experimentell hierfür einen directen Beweis erbringen, und so ist denn nicht daran zu zweifeln, dass mit jeder Athembewegung des knöchernen Thorax auch eine Verbesserung der Blutversorgung (und auch der Lymphströmung, wie ich in dem 59. Band der Zeitschrift für klin. Medicin, S. 56 ff. zeigen konnte) einhergeht.

In derselben Arbeit konnte ich auch erweisen, dass die Differenz in der respiratorischen Leistung der einzelnen Thoraxabschnitte eine entsprechende Druckdifferenz in den verschiedenen Lungenpartien zur Folge hat, dass also die durch die inspiratorische Locomotion der Thoraxwände gezeitigte intrathoracische Saugwirkung nicht in allen Lungenläppchen gleiche Höhe erreicht, sondern an jeder einzelnen proportional der Stärke inspiratorischer Locomotion der benachbarten Brustwand ansteigt.

Freund hat diese von mir schon vor Jahresfrist erwiesene Thatsache noch nicht zur Kenntniss genommen. Er sucht noch die Antwort für die Frage: „Entspricht der nach den oberen Thoraxpartien zu erschwerten inspiratorischen Bewegung eine nach oben zu abnehmende inspiratorische Verschiebung und Ventilation der Lunge und weiterhin, steigert sich dieses Verhalten bei pathologisch vermehrten, bis zur Unüberwindlichkeit gehendem Widerstande der oberen Thoraxpartien, sodass

Digitized by Google

Lahmlegung der Verschiebung und Aufhören der Ventilation der Lunge bewirkt wird?" (S. 488, l. c.)

Diese Fragen sind aber, wie ich in meiner früher schon erwähnten Arbeit (Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 59) auf Seite 47—49 erweisen konnte, auf Grund der zahlreichen Druckmessungen im Pleuraraume resp. Oesophagus des Menschen resp. des Versuchsthieres als gelöst zu betrachten.

Die an einem Punkte der Lunge auftretenden Druckschwankungen vertheilen sich **nicht** gleichmässig auf alle Theile der Lunge. Die mangelhaften respiratorischen Bewegungen der oberen Brustabschnitte bewirken daher nicht blos ein mangelhaftes Wachsthum der dortselbst vorfindlichen Rippenspangen, sondern **auch** eine mangelhafte Blutversorgung und Ernährung der Lungenspitzen. Diese beiden Alterationen stehen zu einander nicht im Verhältniss von Ursache und Wirkung, sie sind Coeffecte ein und derselben Ursache i. e. der mangelhaften Athmung der oberen Thoraxabschnitte.

Die bei der Athmung mehr betheiligten Lungenpartien werden in Folge der durch die Athmung veranlassten Druckveränderung im Thorax auch besser ernährt, die weniger betheiligten Partien schlechter ernährt. Letztere werden dadurch gegenüber den eindringenden Tuberkelbacillen weniger widerstandsfähig und fallen der Infection leichter anheim.

Durch diese Betrachtung wird schon die generelle Disposition der Lungenspitzen für die Tuberkelinfection erklärlich. Sie fallen derselben deshalb anheim, weil sie bloss bei tiefer Athmung am Athemgeschäft sich betheiligen, also viel seltener vermehrte Blutzufuhr und bessere Ernährung erfahren, als die unteren Lungenantheile, welche bei jedem Athemzuge sich ausdehnen und dadurch mehr Blut in sich hineinsaugen.

Wenn nun die ohnehin schon selten bei der Athmung thätigen oberen Lungenpartien um so viel weniger als in der Norm in Thätigkeit versetzt werden, dass in Folge des Wegfalles der Wachsthumsreize die knöchernen Bestandtheile der Thoraxwand in ihrer Entwicklung zurück bleiben, so bekommen die unter diesen Antheilen des Thorax gelegenen Lungenspitzen nicht nur momentan weniger Blut, sie werden nicht nur momentan schlechter ernährt als die caudalen Lungenantheile, sondern stationär.

Wenn nämlich während der Wachsthumsperiode es selten oder nie zu einer Hyperämie kommt, die Blutgefässe nur selten sich weiten müssen, so bleiben sie in ihrer Entwicklung zurück. Ihr Lumen bleibt klein, in Folge dessen strömt den von diesen Blutgefässen versorgten Lungengewebspartien während des ganzen Lebens weniger Blut zu als in der Norm; sie werden schlechter ernährt und können den eindringenden Infectionserregern nur wenig Widerstand leisten.

So bewirkt denn seltene Gelegenheit zu tiefer Athmung (resp. das dadurch bedingte seltene Functioniren der oberen Thoraxabschnitte) während der Wachsthumsperiode:

1. eine mangelhafte Entwicklung der aus Knochen und und Knorpel bestehenden Antheile des Thorax daselbst und

Digitized by Google

2. eine mangelhafte Durchblutung und Ernährung der unter diesen oberen Thoraxpartien gelegenen Lungenspitzen.

Die erste Veränderung veranlasst diejenige Deformation des Brustkorbes, welche man als „Phthisischer Habitus" bezeichnet, die letztere Veränderung veranlasst die gesteigerte Neigung der Lungenspitzen zur Tuberculose.

Unter diesem Gesichtswinkel begreift sich auch leicht die Ausbildung eines phthisischen Habitus bei Kindern mit gesunden Brustorganen, welche lange Zeit im Bette zu liegen gezwungen sind, sowie deren Wiederherstellung durch Gesangs- resp. Athemübungen. Wir wissen, wie bereits oben gezeigt, dass die Vertiefung der Athmung mit einer bedeutenden Inanspruchnahme der oberen Thoraxpartien vor sich gehen wird. Es werden hierbei die oberen Rippenringe oft in Thätigkeit versetzt, dadurch wird der Wachsthumsreiz gesteigert und der beim Liegen im Bett fehlende Wachsthumsreiz wird nunmehr ersetzt. Entstanden war der phthisische Habitus bei langdauernder Krankheit durch das consecutive langdauernde Liegen im Bett; die Gelegenheit zu tiefer Athmung war ausgeschaltet, daher blieb der obere Antheil des Thorax im Wachsthum zurück. Lässt man hingegen nunmehr die Patienten absichtlich häufig tief athmen, dann ist Gelegenheit zur Bethätigung der oberen Thoraxringe gegeben in Folge dieses gesteigerten Wachsthumsreizes wachsen die oberen Thoraxabschnitte wieder — der phthisische Habitus verschwindet. So erklären sich auch die von Freund in seiner letzten Arbeit auf Seite 480 angegebenen „Compensationsvorgänge".

Er weist dortselbst darauf hin: Es kommt bei gesteigerter Action der Scaleni zu einer Fractur des ersten Rippenknorpels mit Ausbildung einer Pseudarthrose, die weiterhin zu wahrer Gelenkbildung führen kann. Die dadurch wiederhergestellte Beweglichkeit der oberen Brustapertur kommt der Ventilation und damit der Ernährung der vorher erkrankten Lungenpartien zu Gute.

In Freund's Augen ist also die „gesteigerte Action der Scaleni" lediglich ein Mittel zum Zweck, zur Fracturirung der ersten Rippenknorpel und aus diesem Grunde empfiehlt er ja die chirurgische Trennung der Rippenknorpel beim phthisischen Habitus.

In Wirklichkeit stellt sich die Sache wohl so dar, dass in solchen Fällen die Heilung der Tuberculose und die Fractur der ersten Rippe nicht Ursache und Wirkung darstellen, sondern Coeffecte einer gemeinsamen Ursache: der vermehrten Arbeit der Musculi scaleni. Durch diese Muskelactionen wird die Lungenspitze besser gelüftet, besser ernährt, sie wird mit mehr Blut durchströmt und kann daher den Tuberkelbacillen mehr Widerstand entgegensetzen. Dass dabei einmal auch in Folge ungestümer Arbeit der am Rippenring ansetzenden Muskeln dieselbe brechen kann, ist mehr als klar. So wenig als die Fractur der Rippe an und für sich einen Einfluss auf die respiratorische Thätigkeit der Lungenspitze ausüben kann, sondern dadurch höchstens Gelegenheit gegeben wird, dass die dies besorgenden Muskeln weniger Widerstand bei ihrer Function vorfinden, ebenso kann auch die operative Durchtrennung der

Digitized by Google

Rippe als solche keinen Nutzen stiften. Eine bessere Ernährung und Durchblutung in Folge einer besseren respiratorischen Thätigkeit der Spitze wird wohl lediglich dadurch zu Stande gebracht, dass wir die (die entsprechenden Thoraxpartien hebenden) inspiratorischen Muskeln öfter und stärker in Function treten lassen. Wenn dies schon zur Zeit des Wachsthums geschieht, dann wird durch diese Muskelarbeit die Verkürzung des Rippenbogens verhindert und gleichzeitig als Coeffect der Muskelarbeit die Lungenspitze besser gelüftet, besser ernährt und widerstandsfähiger gegenüber den Infectionserregern.

Aehnlich liegen die Verhältnisse beim Emphysem. Auch für diese Erkrankung nimmt Freund an, dass die Degeneration der Lunge lediglich eine Secundärerscheinung darstelle, während primär die Rippenknorpel krankhaft veranlagt seien. Er schreibt diesbezüglich (Seite 493): „Gewiss sind starre Dilatation, Atrophie des Diaphragmas, Hypertrophie der Expirationsmuskeln, Degeneration der elasticitätsgeschwächten Lungen zusammengehörige Momente des Krankheitsprocesses, aber die Thoraxdegeneration ist das Primäre. Darauf deutet schon das auf umschriebene Thoraxpartien beschränkte Auftreten der Knorpeldegeneration und des Emphysems an den entsprechenden Lungenpartien."

Schon auf den ersten Blick leuchtet ein, dass diese Motivirung seines Gedankengangs wohl als allgemein giltig kaum angenommen werden kann. Ist es doch nichts weniger als wahrscheinlich, dass ein sonst gesunder Mensch, der z. B. Glasbläser wird oder sonst einen Beruf wählt, von dem man weiss, dass er zu Emphysembildung disponirt, eine primäre Knorpelanomalie aufweisen sollte.

Diesen so naheliegenden Einwand sucht Freund dadurch abzuschwächen, dass er seine Theorie nur für „ein bestimmt charakterisirtes" Emphysem gelten lässt. Eine nähere Specification dieser „bestimmt charakterisirten" Emphysemart, ist jedoch in der ganzen Arbeit nicht zu finden, trotzdem ja lediglich diese Art von Emphysem nach Freund's Vorschlag operirt werden sollte. Freund hat auch für das Emphysem ebenso wie für den phthisischen Habitus versucht auf rein anatomischer Grundlage die Aetiologie dieser Krankheit aufzubauen und die in seiner letzten Arbeit verzeichneten Hinweise auf gewisse physiologische Eigenthümlichkeiten sind nicht berufen, wesentliches Licht in das pathogenetische Dunkel der in Rede stehenden Krankheiten zu bringen. Freund giebt dies selbst für viele Dinge zu, beispielsweise für die Frage: warum denn beim Emphysem die Lunge sich nicht ihres übermässigen Luftgehaltes entledigt, respective auf die Frage, warum denn überhaupt die normale Lunge nicht auf ihren fötalen luftleeren Gleichgewichtszustand zurückkehrt. Er thut dies mit folgenden Worten: (Seite 493 unter der Linie) „Da der durch den ersten Athemzug dilatirte Thorax auch durch die energischste Expirationsanstrengung nicht mehr in den vorherigen Zustand und die im selben Vorgang mit Luft gefüllte Lunge eben so wenig in den vorigen, luftleeren Zustand gebracht werden kann, so muss an beiden Organen eine Art Sperrvorrichtung, welche gerade durch den ersten Athemzug in Bethätigung gesetzt wird, vorhanden sein. Ueber

Digitized by Google

diese Vorrichtung hat man bisher nur unsichere Hypothesen: Der erste Athemzug stellt den ganzen Vorgang gewissermassen auf einen höheren Ton ein, er hebt ihn auf ein gegen den atelektatischen Zustand höheres Niveau, auf dem sich dann das Athemspiel dauernd abspielt".

Nun ist die hier von Freund angeschnittene Frage schon vor langer Zeit zur Grundlage von ausführlichen und intensiven Versuchsreihen geworden, welche uns viel weiter gebracht haben, als dies nach Freund's Worten aussieht. Wir haben nicht mehr die unsichere Hypothese nöthig, dass „der erste Athemzug den ganzen Vorgang auf einen höheren Ton einstellt". Wir können vielmehr seit Lichtheim's vor nahezu 30 Jahren schon veröffentlichten Versuchen uns darüber viel concisere Vorstellungen machen. Dieser Autor beschäftigte sich in seiner Arbeit: Versuche über Lungenatelectase (Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmakolog. X. Bd.) intensiv mit der Frage, warum denn die Lunge nach Eröffnung des Thorax (trotzdem also nunmehr das Hinderniss für ihre Entleerung fortgefallen sei) nicht alsbald auf ihren luftleeren, fötalen Zustand zurückkehre.

Dass der luftleere Zustand in der That den Gleichgewichtszustand der Lunge darstellt, erweisen seine Versuche, welche ebenso wie die Traube's ergaben, dass der luftleere Zustand der Lunge beim lebenden Thier sich alsbald einstellt, wenn man an demselben einen Pneumothorax erzeugt und es mehrere Stunden leben lässt. Unter solchen Versuchsbedingungen wird die in den Lungen restirende Luft durch das in diesem Organ kreisende Blut aus demselben durch Absorption entfernt.

„Wer die Möglichkeit einer vollständigen Absorption der Luft aus den Lungen zugesteht, wird mit zwingender Nothwendigkeit zur Annahme gedrängt, dass die Elasticität des Lungengewebes nicht eher befriedigt ist, bis das letzte Luftbläschen aus derselben ausgetrieben ist, dass der vollständige Collapsus der Lunge bei der Eröffnung des Brustkorbs nur deshalb unmöglich ist, weil der völligen Entleerung der Luft Widerstände in den Weg treten, welche die völlige Wirksamkeit der Elasticität hemmen . . .

Worin die Widerstände bestehen, die nach Eröffnung des Thorax der Lunge nur bis zu einem gewissen Grade gestatteten, ihrer elastischen Spannung nachzugehen, dafür sind nur Vermuthungen möglich. Bartels, der in dem bereits erwähnten Aufsatze (Virchow's Archiv. Bd. 21. S. 130) eine ähnliche Anschauung wie die soeben entwickelte andeutet, sucht dieselbe in einer Contraction der Bronchialmuskeln. Es geht daraus hervor, dass er seine ganze Auseinandersetzung nur für das lebende Thier gelten lässt, während ich sie auch für die Leiche festhalten will. Soll ich eine Vermuthung formuliren, so würde ich annehmen, dass bei der Verkleinerung der Lunge die Bronchialwandungen sich aneinanderlegen und dass die Spannung der Alveolarluft, sobald sie um ein gewisses Maass gesunken, nicht hinreicht, um sie von einander zu entfernen. Durch einen stärkeren Druck gelingt es — dies möchte ich gegen Bartels festhalten — die Luft aus der dem Druck ausgesetzten Lungenpartie zu verdrängen (S. 89).

Diese von Lichtheim bereits gegebene Darlegung erklärt ja zur

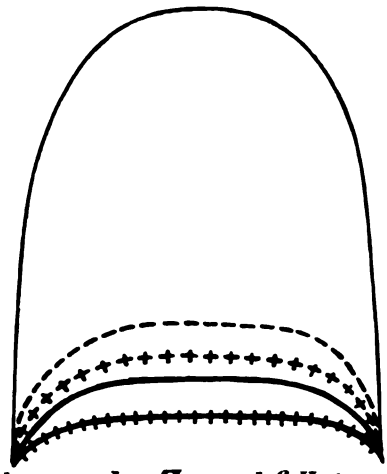
Digitized by Google

Genüge das Verbleiben der Luft in der Lunge, trotzdem dieses Organ auf den luftleeren Zustand zurückzukehren bestrebt ist. Er erklärt zugleich, warum die Mengen der Luft, welche wie beim Emphysem und dem Volumen pulmonum auctum in grösserer Menge als in der Norm in den Alveolen sich befindet, warum dieser Ueberschuss aus denselben nicht ausgepresst wird.

Unklar blieb es bislang, wie denn überhaupt der vermehrte Luftgehalt der Lunge beim Emphysem zu erklären sei. Dieses Verhalten erklärt uns die Physiologie, wenn wir darauf ausgehen zu erfahren, wie denn physiologischer Weise eine Vertiefung der Athmung statthat.

Wissen wir doch, dass das Emphysem überalldort sich einstellt, wo Athemnoth und Lufthunger längere Zeit vorgewaltet haben. Nun lehrt

Fig. 3.



Schema des Zwerchfellstandes bei

——— *ruhiger Einatmung*
– – – – – *ruhiger Ausatmung*
+++++++ *tiefer Einatmung*
+ + + + + *tiefer Ausatmung*

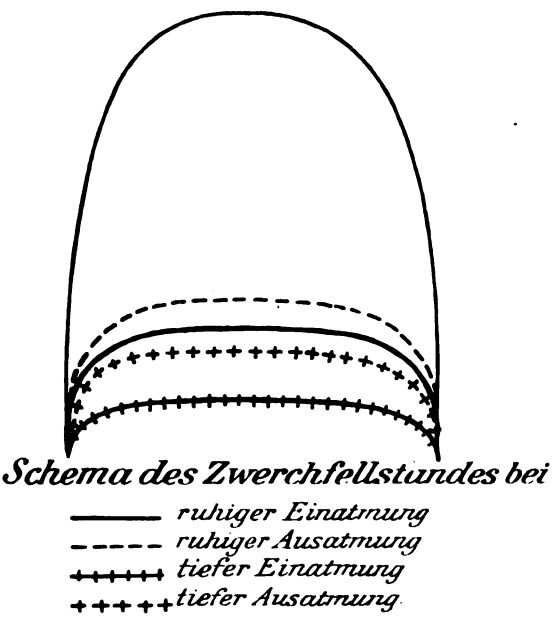
uns eine darauf gerichtete Untersuchungsreihe, dass die Vertiefung der Athmung nicht etwa in der Form vor sich geht, dass die Inspiration und die Exspiration gleichmässig in ihrer Intensität gesteigert würden. Ein solches Verhalten kommt nur bei einer verschwindenden Minderzahl der Versuchsindividuen vor. Die meisten Menschen vielmehr kommen einer Vertiefung ihrer Athmung dadurch nach, dass sie hauptsächlich, respective lediglich die inspiratorische Weitung des Brustkastens verstärken, die Exspiration hingegen nicht vertiefen. Die ausführlichen Resultate der diesbezüglichen Versuchsreihen habe ich in Gemeinschaft mit Doc. Holzknecht in dem zweiten Heft der Holzknecht'schen „Mittheilungen", Fischer, Jena, veröffentlicht. Wir haben bei dieser Untersuchung uns darauf beschränkt, nachzusehen, wie denn die Excursionen des Zwerchfells bei der tiefen Athmung sich zu denen bei ruhiger Ath-

Digitized by Google

mung verhalten. Wir konnten dabei constatiren, dass bei den meisten Menschen die Vertiefung der Athmung lediglich auf Seiten der Inspiration sich abspielt, während die Exspiration keineswegs vertieft wird (s. Fig. 3 u. 4).

Bei einer grossen Anzahl von Versuchspersonen wurde im **Gegentheil** sogar das exspiratorische Höhertreten des Zwerchfells bei vertiefter Athmung ein viel weniger ausgiebiges als bei ruhiger Athmung. Es bleibt also, mit anderen Worten, die Lunge und jede ihrer Alveolen bei vertiefter Athmung am Ende der Ausathmung mehr mit Luft gefüllt als bei ruhiger Athmung (Fig. 3).

Fig. 4.



Bei einer ganzen Reihe von Versuchspersonen ging diese Schädigung der Exspiration so weit, dass das Zwerchfell, welches inspiratorisch tief in den Bauchraum hinabgestiegen war, bei der **Exspiration** viel weniger gegen das Centrum des Thorax aufstieg, von letzterem mithin viel weiter entfernt blieb, als dies bei ruhiger Athmung während der **Inspiration** geschieht (Fig. 4). Bei diesen Fällen also war zur Zeit des Endes der Ausathmung, wo die grösstmöglichste Erschlaffung der Lungen statthaben sollte, in der Lunge mehr Luft enthalten, als wenn derselbe Mensch am Ende der Inspiration bei ruhiger Athmung sich befand, mithin das Maximum von Luft in sich aufgenommen hatte.

In diesen Fällen also war die Blähung der Lunge eine permanent so ausgiebige, dass selbst zur Zeit der vollendeten **Exspiration** jeder Alveolus mehr Luft enthielt, mehr ausgedehnt war, als

Digitized by Google

bei ruhiger Athmung am Ende der **Einathmung**, also dem Maximum der Ausspannung bei ruhiger Athmung.

Gegen diese Schlussfolgerung, die Alveolen seien bei vertiefter Athmung selbst am Ende der Ausathmung noch immer stärker lufterfüllt, als auf dem Gipfel ruhiger Einathmung, liesse sich der Einwand erheben, dass Beobachtungen der Bewegungsexcursionen des Zwerchfelles nicht ohne Weiteres Verallgemeinerung der hier erhobenen Befunde für alle Theile der Thoraxwandungen zulassen, weil ja vielleicht die knöchernen Thoraxwände bei der vertieften Athmung sich anders verhalten, als das Diaphragma.

Nun hat aber Zwardemaaker in einer grösseren Versuchsreihe erweisen können, dass beim normalen Menschen ein völliger Parallelismus der Bewegungen von Diaphragma und Thoraxcircumferenz statthat, so dass solche Bedenken völlig hinfällig werden.

Dieses Verhalten bei vertiefter Athmung nun ist wohl berufen, einen Einblick in die Entstehung der emphysematösen Blähung der Lunge zu geben, im Zusammenhalt mit Lichtheim's Versuchen, die zeigen, dass nach einer solchen Blähung die Lungenalveolen sich nicht ohne Weiteres des Ueberschusses an Luft, den sie auch noch nach vollendeter Exspiration enthalten, entledigen können.

Digitized by Google

IX.

Bemerkungen zu dem obigen Artikel.

Von

W. A. Freund.

Nachdem der Verfasser die einzelnen Momente der bei Spitzentuberculose und bei alveolärem Emphysem sich abspielenden Processe, welche zur Indication operativer Behandlung führen, aus meiner im vorigen Hefte dieser Zeitschrift veröffentlichten Arbeit (auf Seite 199) angeführt hat, kommt er zu folgendem Schlusse: „Der Beweis dafür, dass die Lungenspitzentuberculose resp. deren Heilung „nur" die unmittelbaren Folgen der primären Thoraxveränderungen darstellen"[1]), ist wohl schwerlich als erbracht, der Vorschlag der Operation zur Behebung der „Ursache"[2]) als nicht einwandsfrei anzusehen."

Da der Verfasser eine andere Ansicht über den Entwicklungsprocess der besprochenen Lungenkrankheiten aufstellt, so ergiebt sich die Aufgabe nachzusehen, ob ihm die Beweisführung für seine Ansicht gelungen sei, und dann die Einwürfe, die er meiner Beweisführung macht, zu prüfen.

Nach Hinweis auf die bekannte Thatsache, dass bei ruhiger Athmung die oberen Abschnitte des Brustkastens fast völlig ruhig bleiben und lediglich die unteren Thoraxpartien den Gaswechsel besorgen, dagegen bei angestrengter Athmung die Verstärkung der Respiration lediglich mit Hülfe der oberen Brustabschnitte geschieht, und dass es zu verschieden starker Ausbildung der verschiedenen Thoraxabschnitte kommen kann (indem einem Theile, der öfter in Function tritt, leicht mehr Wachsthumsreize zufliessen als dem anderen, der sich weniger häufig bethätigt) fährt der Verfasser (Seite 205—6) fort: „Es wird so leichter begreiflich, dass es, wie Freund dies nachgewiesen, zu einem Zurück-

1) Das „nur" soll mit Betonung des „unmittelbaren" nichts anderes ausdrücken, als dass in den von mir aufgeführten Vorgängen nicht das klinische Gesammtbild der besprochenen Krankheitsprocesse enthalten ist.

2) Ich betone hier sofort, dass ich zwischen den primären Thoraxanomalien einerseits und der Spitzentuberculose und Emphysem andererseits für jene einen prädisponirenden, für diese einen ätiologischen Zusammenhang angenommen habe.

Digitized by Google

bleiben in der Entwicklung der oberen Thoraxabschnitte bildenden starren Gebilde kommen kann, trotzdem die übrigen Theile des Thorax und des ganzen Skeletts gute Ausbildung zeigen. Wenn wir uns vorstellen, dass ein sonst völlig normal sich entwickelndes Kind niemals Gelegenheit findet, angestrengt und keuchend zu athmen, so leuchtet es ohne weiteres ein, dass bei diesem Kind, welches niemals Gelegenheit findet, seine oberen Thoraxabschnitte in Function zu setzen, diesen Partien keine Wachsthumsreize zufliessen . . . So erklärt sich in einfacher Weise die sonst räthselhafte Verkümmerung der oberen Brustkastenabschnitte bei sonst normaler Entwicklung." Dieser „rein theoretischen Erwägung" fügt der Verf. die klinische Erfahrung der Kinderärzte hinzu, dass Kinder durch längeres Kranksein und Bettliegen einen phthisischen Thorax bekommen, weil sie in der Bettruhe keine Gelegenheit haben, angestrengte Athmung einzuleiten . . . (S. 206). Hieran schliesst sich die häufige Erfahrung, „dass es gelingt, durch Athemübungen einen exquisit phthisischen Thorax in einen normalen umzuwandeln". Der Verf. kommt zu dem Schlusse: „So lässt sich denn als Ursache der Stenose der oberen Brustapertur die mangelhafte Bethätigung der daselbst inserirenden Athemmusculatur ansprechen" (S. 207). Er fährt fort: „Die mangelhaften respiratorischen Bewegungen der oberen Brustabschnitte bewirken ebenso wie ein mangelhaftes Wachsthum der dortselbst vorfindlichen Rippenspangen auch eine mangelhafte Blutversorgung und Ernährung der Lungenspitzen. Diese beiden Alterationen stehen zu einander nicht im Verhältniss von Ursache und Wirkung, sie sind Coeffecte ein und derselben Ursache i. e. der mangelhaften Athmung der oberen Thoraxabschnitte.

Die bei der Athmung mehr betheiligten Lungenpartien werden in Folge der durch die Athmung veranlassten Druckveränderung im Thorax auch besser ernährt, die weniger betheiligten Partien schlechter ernährt. Letztere werden dadurch gegenüber den eindringenden Tuberkelbacillen weniger widerstandsfähig und fallen der Infection leichter anheim" (S. 208). Auf den Seiten 208 bis 210 fasst der Verf. die eben besprochenen Momente zu dem Gesammtbilde des hier besprochenen Processes zusammen und fügt demselben noch seine eigene Ansicht von dem Zustandekommen der Gelenke an der oberen Apertur bei.

In Bezug auf meine Darstellung der Pathogenese des alveolären Emphysems schreibt der Verf.: „Schon auf den ersten Blick leuchtet ein, dass diese Motivirung seines Gedankenganges wohl als allgemein giltig kaum angenommen werden kann. — Ist es doch nichts weniger als wahrscheinlich, dass ein sonst gesunder Mann, der z. B. Glasbläser wird oder sonst einen Beruf wählt, von dem man weiss, dass er zu Emphysembildung disponirt, eine primäre Knorpelanomalie aufweisen sollte" (S. 210). — Zur Beleuchtung des bisher unklaren Vorganges, „wie denn überhaupt der vermehrte Luftgehalt der Lunge bei Emphysem zu erklären sei", weist der Verf. (S. 212) auf die Physiologie und fährt fort: „Wissen wir doch, dass das Emphysem überall dort sich einstellt, wo Athemnoth und Lufthunger längere Zeit vorgewaltet haben". Die Beobachtung lehre, dass die meisten Menschen „einer Vertiefung ihrer Athmung dadurch nachkommen, dass sie hauptsächlich resp. lediglich

Digitized by Google

die inspiratorische Weitung des Brustkastens verstärken, die Exspiration hingegen nicht vertiefen" (S. 212). Aus in Gemeinschaft mit Herrn Holzknecht angestellten Untersuchungen, nach welchen bei vertiefter Athmung das exspiratorische Höhertreten des Zwerchfells ein viel weniger ausgiebiges als bei ruhiger Athmung ist, schliesst der Verf., dass die Lunge und jede ihrer Alveolen bei vertiefter Athmung am Ende der Ausathmung mehr mit Luft gefüllt ist, als bei ruhiger Athmung (S. 213). Nach Zurückweisung des Einwurfes aus etwaiger Incongruenz der Thätigkeit des Zwerchfells und der knöchernen Thoraxwände glaubt der Verf. dieses Verhalten „wohlberufen, einen Einblick in die Entstehung der emphysematösen Blähung der Lunge zu geben." — Ich wende mich jetzt gegen die Einwände, welche der Verf. gegen meine Darstellung aufgestellt hat.

Auf der Seite 199 und Seite 210 behauptet der Verf., dass ich meine Darstellungen lediglich auf den Ergebnissen anatomischer Forschung aufgebaut habe. Dem gegenüber weise ich auf den casuistischen Theil meiner 1859 erschienenen Arbeit: „Der Zusammenhang gewisser Lungenkrankheiten mit primären Lungenanomalien". In einer aus 100 Nummern mit 110 Fällen bestehenden Beobachtungsreihe sind dort 31 Kindesleichen und 16 lebende Kinder, 25 Leichen Erwachsener und 16 lebende Erwachsene als untersucht beschrieben. In demselben Buche, Seite 68 bis 78, gebe ich eine genaue Beschreibung der diagnostischen Feststellung der Krankheitsbilder. Ferner habe ich wiederholt darauf hingewiesen, dass es mir durch die Freundlichkeit der dirigirenden Aerzte des hiesigen Krankenhauses Friedrichshain, der Herren Collegen Stadelmann, Krönig, vorher Herr Fürbringer, und neuerdings des Herrn Collegen Kraus in der med. Charité-Klinik ermöglicht worden ist, Kranke für meine Zwecke zu untersuchen[1]). Die Beobachtung der Thoraxbewegungen des von Herrn Hildebrand operirten Emphysematikers während der Operation haben höchst instructive und meine Auffassung der Pathogenese des alveolaren Emphysems bestätigende Resultate ergeben[2]).

Auf S. 200 heisst es, dass mit Freund's Annahme über primäre Stenose die Erfahrung sich nicht vereinbaren lasse, nach welchen ein bereits activirter phthisischer Habitus schwinde, wenn man die betreffenden Kinder Athemübungen machen lasse. „Durch solche Uebungen wird doch, wie auch Freund wohl zugeben muss, die Knorpelanlage nicht wesentlich verändert."

Dies ist auch meine Ansicht und grade demgemäss können Athemübungen den durch Knorpelverkürzung in der oberen Apertur stenosirten phthisischen Thorax in keiner Weise verändern. Dass eine günstige Einwirkung bei einfach paralytischem Thorax zu erwarten sei, ist ohne Weiteres klar.

Auf die vom Verf. auf Seite 207 monirte Unterlassung der Berücksichtigung seiner „schon vor Jahresfrist erwiesenen Thatsachen" weise

---

1) „Ueber primäre Thoraxanomalien" etc. 1906. S. 16 und die hier besprochene Schrift S. 484 u. 492.

2) cf. meine hier besprochene Schrift. 1906.

Digitized by Google

ich auf meine Darstellung der Störungen der localen Verschiebung der Lungen und der Blut- und Lymphcirculationsverhältnisse bei localisirten Respirationshemmungen am Thorax hin (S. 48 in meiner 1859 publicirten und in meinen neuen Schriften). In der vom Verf. besprochenen Arbeit werden diese Verhältnisse — nach meiner Meinung — genügend besprochen. Ich gestehe, dass mir die Arbeit des Herrn Verf.'s im 59. Bande der Zeitschrift für klinische Medicin unbekannt geblieben ist. Die auf Seite 209 mir vom Verf. zugeschriebene Ansicht, dass „die gesteigerte Action der Scaleni lediglich ein Mittel zum Zweck, zur Fracturirung der ersten Rippenknorpel" sei, habe ich nie gehabt und nirgends ausgesprochen. Für mich war dieser interessante Vorgang immer eins der interessantesten Beispiele der sogenannten natürlichen Compensationsvorgänge.

Auf Seite 210 vermisst der Verf. eine nähere Specification des von mir charakterisirten, auf starrer Dilatation beruhenden Emphysems. Ich verweise dem entgegen auf Seite 92 meiner Schrift „Der Zusammenhang" u. s. w. (1859), wo es heisst: Es ist dies dasjenige Emphysem, welches Rokitansky als erste Unterart des substantiven Emphysems beschreibt: „Das gewöhnliche Emphysem erscheint u. s. w. u. s. w." Ferner auf meine 1906 erschienene Arbeit Seite 20 u. f. und ebenso in der hier besprochenen Arbeit auf Seite 483.

Gegenüber der Aeusserung des Verf.'s von den Glasbläsern und einem sonstigen Berufe, von dem man weiss, dass er zur Emphysembildung disponire, verweise ich auf Ribbert (Lehrbuch der speciellen Pathologie. 1902. S. 410), der die Entstehung des Emphysems durch erhöhten Luftdruck bei Bläsern bezweifelt, und auf die interessante Untersuchung von Prettin und Leibkind (Kann durch Glasblasen ein Lungenemphysem erzeugt werden? Münchener med. Wochenschr. 1904. No. 6. S. 259); endlich auf meine die Angabe der vorstehenden Autoren bestätigende Untersuchung an jugendlichen Trompetern und Waldhornisten auf Seite 20 meiner „primären Thoraxanomalien. 1906."

In der Erklärung der Thatsache, „warum beim Emphysem die Lunge sich nicht ihres übermässigen Luftgehaltes entledigt, resp. warum überhaupt die normale Lunge nicht auf ihren fötalen luftleeren Gleichgewichtszustand zurückkehrt", sei, wie der Verf. Seite 211 sagt, nicht mehr die unsichere Hypothese nöthig, dass der erste Athemzug den ganzen Vorgang auf einen höheren Ton einstellt. Er führt die auf diesen Vorgang bezüglichen Arbeiten Lichtheim's an und schliesst auf Seite 211 mit den Worten: „Worin die Widerstände bestehen, die nach Eröffnung des Thorax der Lunge nur bis zu einem gewissen Grade gestatten, ihrer elastischen Spannung nachzugehen, dafür sind nur Vermuthungen möglich. Und der ganze Passus schliesst mit der Eingangsformel: „Soll ich eine Vermuthung formuliren . . ."

Neben die vom Verf. auf Seite 212—13 mitgetheilten interessanten Beobachtungen über den Zwerchfellstand bei leichter und bei vertiefter Respiration stelle ich meine in den oben angegebenen neuesten Schriften 1906 publicirten Untersuchungsresultate über Zwerchfellsatrophie wegen ihrer Wichtigkeit für die Lehre des Emphysems.

Digitized by Google

Ich frage am Schlusse, welche neue, für die Lehre von der Spitzentuberculose und vom alveolären Emphysem wichtige Thatsachen hat der Verf. beigebracht und hat er für die mangelhafte Bethätigung der Athemmusculatur der oberen Apertur als primäre Ursache der Stenose und der Spitzentuberculose bessere Beweise beigebracht, als ich für die primäre Stenose? Zur Erleichterung der Beantwortung dieser Fragen empfehle ich die Lectüre zweier vortrefflicher Arbeiten, die zur Lösung einer von der Hufeland-Gesellschaft gestellten Preisaufgabe soeben erschienen sind: „Die mechanische Disposition der Lungenspitzen zur tuberculösen Phthise.“ Von Dr. Carl Hart. 1906, und „Untersuchungen an Kindern über die Ursachen der Stenose der oberen Apertur.“ Von Dr. L. Mendelsohn. 1906. Ich bin fest überzeugt, dass der aufmerksame Leser in diesen beiden Werken runde und sichere Antworten auf rationell gestellte Fragen über diesen Gegenstand erhalten wird.

Ich weise schliesslich darauf hin, dass die obere Brustapertur neuerdings neben dem pathogenetischen noch hohes ontogenetisches und phylogenetisches Interesse gewonnen hat.

Digitized by Google

X.

Aus der medicinischen Klinik der Universität Marburg a. L.

Ein Beitrag zur Functionsprüfung der Arterien.

Von

Ernst Bröking.

(Mit 9 Curven im Text.)

Das Bestreben, am Krankenbette nicht nur eine anatomische Diagnose zu stellen, sich über die rein anatomischen Veränderungen der Beschaffenheit dieser Organe zu orientiren, sondern auch in ihre Physiologie, ihre Leistungsfähigkeit einen Einblick zu gewinnen, hat uns in neuerer Zeit für die verschiedensten Körperorgane eine grosse Anzahl von Methoden der sog. Functionsprüfungen gebracht. Von den einfachen, grob sinnlich wahrnehmbaren Prüfungen bis zur Veränderung des Chemismus und deren Bestimmung mit complicirten Methoden oder bis zur Bestimmung der Ermüdung als Maass der Constitution [Kraus[1])] giebt es eine Unmasse hier nicht einzeln aufzählbarer Functionsprüfungen. Die nicht ganz einfach liegenden Verhältnisse des Kreislaufs mögen es mit sich gebracht haben, dass Methoden zur Functionsprüfung dieses Organcomplexes, wenigstens exacte Werthe gebende, bisher nicht allzu zahlreich sind. Geläufig ist ja jedem die Untersuchung der Herztöne, des Pulses, der Athmung, sowie die Untersuchung einzelner Organe, wie der Lungen, Leber und Nieren nach gewissen Anforderungen, die man an den Kreislauf stellt; es sind dies aber alles mehr oder weniger Methoden, die uns nur gröbere Resultate ergeben und uns gerade bei den so wichtigen Anfangsstadien der Erkrankung häufig im Stiche lassen. Den Anfang zu exacteren Bestimmungen geben uns die Untersuchungen von Gräupner[2]), Masing[3]) u. a., aber über den Anfang hinaus sind diese Arbeiten zur Functionsprüfung des Kreislaufs nicht gekommen, wie auch Romberg in der neuesten Auflage seines Lehrbuches „die Krankheiten des Herzens und der Blutgefässe“ betont. Ausserdem ist hervorzuheben, dass die verschiedensten Methoden von Blutdruckmessung und Pulszählung vor und nach gewissen Anstrengungen eigentlich

---

1) Fr. Kraus, Die Ermüdung als ein Maass der Constitution. Bibl. Med. D. J. Heft 3.

2) Gräupner, Die Messung der Herzkraft. München 1905.

3) Masing, Ueber das Verhalten des Blutdrucks des jungen und des bejahrten Menschen bei Muskelarbeit. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 74. S. 253.

Digitized by Google

nur eine Functionsprüfung des Herzens bilden. Sie sollen feststellen, ob und wieweit das Herz den ihm gesetzten Anforderungen nachzukommen vermag. Nun ist aber zur Erhaltung des normalen Gefälles vom linken zum rechten Herzen, wenn wir von der Blutmenge zunächst als irrelevant absehen, neben der Herzkraft noch ein sehr wichtiger Factor von Nöthen, nämlich die Gefässspannung. Der Tonus der Gefässe, welcher abhängig ist von einem normal functionirenden Centralnervensystem, von dem präcisen Arbeiten des Vasomotorencentrums in der Medulla oblongata und der kleineren peripheren Vasomotorencentren im autonomen System (Langley), wie in der Gefässwand selber, und der vor Allem abhängig ist davon, dass diese Centren mit ansprechenden Erfolgsorganen, also mit normalen Gefässen verbunden sind, dieser Vasomotorentonus vermag dem Herzen sehr grosse Dienste zu leisten. Einmal unterstützt er es bei der Aufnahme und Weiterbeförderung der Blutmasse, die aus dem Herzen in das Gefässsystem geschleudert wird, sodann ist dieser Tonus für die richtige Vertheilung des Blutes im ganzen Organismus wie auch für die Rückbeförderung zum Herzen hin von wesentlicher Bedeutung. Die Anpassungsfähigkeit des Herzens an die verschiedensten, oft sehr brüsk auf einander folgenden Anforderungen, wie sie schon das normale Leben an den Kreislauf stellen, wird in einem nicht zu unterschätzenden Theile von der sog. Gefässcomponente des Kreislaufs übernommen. Es gehört somit zur Functionsprüfung des Kreislaufs eine solche der Arterien oder der Gefässe überhaupt, eine Prüfung, die, soweit ersichtlich, eigentlich erst durch Arbeiten der Romberg'schen Schule [E. Romberg[1]) und Otfried Müller[2])] angebahnt worden ist.

Da sich die folgende Arbeit mit der Bestimmung der Function normaler und kranker Gefässe befasst, sei ganz kurz auf die Möglichkeiten und Wege hingewiesen, die man zu einer derartigen Functionsprüfung beschreiten kann.

Verzichten muss man von vornherein auf Verwerthung von Resultaten, wie sie uns Methoden geben, die sich mit der Prüfung des Capillarsystems befassen, seitdem uns Bier[3]) über das oft sog. selbstständige Arbeiten einzelner Capillargebiete aufgeklärt hat. Also die Wahrnehmung von Erblassen und Erröthen, Verengerung und Erweiterung sichtbarer Gefässgebiete, eine Methode, wie wir sie z. B. am Kaninchenohr recht gut verwenden können, führt uns beim Menschen nicht zu exacten Resultaten. Demnach stehen uns zu Gebote einmal die einfache Palpation und graphische Registrirung des Pulses, ferner die Bestimmung des Pulsdruckes [Strassburger[4]) u. a.] durch die neuere Methode der Messung des maximalen und minimalen Blutdrucks, sowie vor Allem die Plethysmographie, die Volumschreibung grösserer Gefässgebiete:

---

1) E. Romberg, Referat über Arteriosklerose. Congress f. innere Med. 1904.

2) Otfried Müller, Ueber die Blutvertheilung . . . Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 82. S. 547.

3) Bier, Virchow's Archiv. Bd. 147—153.

4) J. Strassburger, Ein Verfahren zur Messung des diastolischen Blutdrucks. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54. S. 373.

Digitized by Google

letztere Methode, schon länger am Menschen und Thier angewandt, ist erst in jüngster Zeit von Otfried Müller[1]) in einer sehr schönen Bearbeitung zur Functionsprüfung der Arterien herangezogen worden. Als Reagens benutzte er weder psychische Beeinflussungen, die ja nicht genau abstufbar sind und sich auch wahrscheinlich bald einfahren, noch pharmakodynamische Agentien, sondern thermische Reize, die Application von Wärme und Kälte auf bestimmte Gefässgebiete, und zwar im besonderen Falle stets auf den Oberarm, an dessen Unterarm die Messung vorgenommen wurde. Er erhielt dadurch sehr deutliche vasoconstrictorische, geringere vasodilatatorische Reflexe, wie dies ja bei unserer Kenntniss über das viel schwächere Arbeiten der Vasodilatatoren nicht weiter Wunder nimmt. Diese Reflexe, welche bei normalen Menschen, bei Beobachtung allerdings einer grösseren Anzahl von Cautelen stets die gleichen in Stärke und Dauer ihres Ausschlages sind, zeigen gegenüber solchen von Gefässkranken sehr schöne und deutliche Differenzen. Es findet ein sichtbar schlechteres Ansprechen auf Wärme, wie auf Kälte bei den verschiedenen Graden der Arteriosklerose statt. Die Methode ist jedoch nicht ganz einfach, sie verlangt eine Menge von Vorbedingungen für Apparat, Patienten und Untersucher und es ist deshalb vielleicht nicht ganz unangebracht, sich nach Mitteln umzusehen, die uns zu ähnlichen Resultaten auf einfacherem Wege zu führen vermögen.

Auf Veranlassung des Herrn Dr. v. d. Velden habe ich es unternommen, durch grössere Untersuchungsreihen am gefässnormalen und gefässkranken Menschen mich davon zu überzeugen, ob es nicht möglich sei, mit Hülfe unserer verfeinerten Technik der Blutdruckmessung und mit Hinzuziehung der Bestimmung des systolischen und diastolischen Blutdrucks in **verschiedenen Körperlagen** des Patienten Werthe zu gewinnen, die uns einen Schluss auf die Functionstüchtigkeit der grösseren Gefässe, i. s. str. der Arterien des Armes und des Beines zu ziehen gestattete.

Folgender Gedankengang lag den Untersuchungen zu Grunde:

Zwischen dem grossen Reservoir des menschlichen Gefässsystems, dem Splanchnicusgebiet und der Peripherie besteht ein Zustand, den die französischen Autoren als „balancement“ der Blutmenge bezeichnen. Grob schematisirt findet bei der Contraction der Splanchnicusgefässe eine Vertheilung des Blutes in die Peripherie, also Kopf, Arme, Beine statt; bei Erweiterung des Splanchnicusgebietes oder Verengerung der Peripherie in Folge irgend welcher Reize peripheren oder centralen Ursprungs ein Herüberströmen des Blutes aus der Peripherie in das Splanchnicusgebiet, ein Zustand, wie man ihn in ausgebildetem Maasse klinisch als Gefässcollaps bezeichnet. Abgesehen von diesem, wenn ich so sagen darf, groben Vertheilungsprincip der Blutmenge besteht natürlich noch eine grosse Anzahl anderer Momente mehr untergeordneter Natur, an den wieder mehr oder weniger selbstständig arbeitenden peripheren Gefässgebieten, die hier aber nicht weiter in Betracht kommen. Nehmen wir

1) O. Müller, Zur Functionsprüfung der Arterien. Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 38—39.

Digitized by Google

nun eine Verengerung des Splanchnicusgebietes an, ich erinnere an die therapeutische Verengerung durch Digitalis-Substanzen, so tritt eine Verschiebung der Blutmasse in die Peripherie, eine stärkere Füllung der Gefässe und damit Zunahme des Plethysmogramms ein [Gottlieb-Magnus[1]].

Es war nun die Frage, ob diese stärkere Durchblutung der Peripherie, wie sie nach Gefässcontractionen im Gebiete des Splanchnicus eintritt, sich auch beim Menschen im Blutdruck documentire. War dies der Fall, so musste es zu Differenzen kommen zwischen Resultaten, wie sie sich an normalen peripheren Gefässen und bei pathologischer Wandveränderung dieser Gefässgebiete ergaben.

Der Apparat, mit dem die ersten Versuche in der nachher geschilderten Weise vorgenommen wurden, war ein vom Mechaniker Haack in Jena verbesserter und modificirter Blutdruckmesser mit Hg-Manometer nach Riva-Rocci; die Breite der Binde betrug 12 cm. Mit diesem Apparate wurden jedoch nur Voruntersuchungen vorgenommen, bis wir den erst seit Kurzem in die Praxis eingeführten Tonometer nach v. Recklinghausen erhalten konnten. Eine genaue Beschreibung dieses Apparates findet sich in der letzthin erschienenen Arbeit von v. Recklinghausen[2]), auf die ich hiermit verweise. Die Vergleichsmessungen zwischen dem alten Apparate und dem neuen Tonometer ergaben, wenn man die Hg-Werthe in Centimeter H_2O umrechnete, mit minimalen Differenzen (1—3 cm H_2O) stets gleiche Werthe für den systolischen oder maximalen Druck, so dass wir die mit dem Riva-Rocci vorgenommenen Versuche zur Bestimmung des systolischen Druckes mit verwenden konnten, da im Uebrigen die Versuchsanordnung genau die gleiche war. Dagegen ergab sich für die Bestimmung des minimalen oder diastolischen Druckes eine bedeutende Differenz zwischen den Werthen, wie sie uns die Prüfung mit dem Apparat von Riva-Rocci und das Instrument von v. Recklinghausen ergaben. Wir hatten Anfangs uns nach dem Vorschlage Strassburger's[3]) mit der rein palpatorischen Bestimmung des diastolischen Blutdrucks begnügt; wir hatten uns dabei durch Anstellung des Sphygmogrammversuches nach Sahli[4]) u. A. wohl davon überzeugt, dass der diastolische Druck tiefer liegt, und zwar durchschnittlich 10—15 mm Hg, als wir ihn vermittelst der sogenannten palpatorischen Methode festzustellen vermochten. Wir erhielten beim normalen Menschen einen systolischen Blutdruck, der zwischen 90—120 mm Hg lag, einen diastolischen, welcher zwischen 60—90 mm Hg schwankte. Die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Drucke, nach Strassburger der sogenannte Pulsdruck,

1) Gottlieb und Magnus, Gefässwirkung der Körper der Digitalisgruppe. Arch. f. experimentelle Pathol. u. Pharmakol. 1901. Bd. 47.

2) H. v. Recklinghausen, Unblutige Blutdruckmessung. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1906. Bd. 55. 6. Heft.

3) l. c.

4) Sahli, Ueber das absolute Sphygmogramm und seine klinische Bedeutung. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1904. Bd. 81. S. 493.

Digitized by Google

betrug etwa 25—30 mm Hg, Werthe, welche mit den Angaben Strassburger's, Fellner's[1]) u. A. übereinstimmen. Da wir die Bestimmung des diastolischen Druckes immer unter den gleichen Bedingungen vornahmen, so leistete uns diese Methode, zumal wir den erhaltenen Werthen nur eine relative Bedeutung zumaassen, so lange leidliche Dienste, bis uns in der sogenannten oscillatorischen Methode mit dem v. Recklinghausen'schen Tonometer ein besserer Ersatz erstand.

Wenn wir also auch in der Bestimmung des systolischen Druckes zwischen den beiden Apparaten so gut wie keine Differenzen gefunden haben, so sollen doch der Einheitlichkeit und Genauigkeit halber im Folgenden nur Untersuchungen Erwähnung finden und Zahlen des Maximal- wie des Pulsdruckes angegeben werden, welche mittels des neuen Tonometers gefunden wurden. Gemessen wurde der Maximaldruck palpatorisch, der Minimaldruck oscillatorisch. Die Werthe beziehen sich alle auf Centimeter H_2O, einem Vorschlage v. Recklinghausen's entsprechend, der diese Maasseinheit sehr empfiehlt, einmal des leichteren Verständnisses halber und vor Allem, weil ihm das dem Blute näher stehende Wasser viel besser als Quecksilber für Umrechnungen der Druckwerthe auf verschiedene Körperhöhen geeignet zu sein scheint. Erwähnt sei noch, dass uns die Controlluntersuchungen über die Bestimmung des diastolischen Druckes mit dem Tonometer, wie wir sie in der von Sahli u. A. angewandten Methode mittels Sphygmogramms aufnahmen, den diastolischen Druckwerth am Oberarm oscillatorisch um wenige Centimeter H_2O früher angab, als er sich durch Kleinerwerden der Pulse im Sphygmogramm ausprägte.

Natürlich beobachteten wir bei unseren Messungen, die bei den meisten Versuchspersonen täglich mehrere Wochen lang unternommen wurden, stets sorgfältig alle jene Cautelen, welche ja bekanntlich die unblutige Blutdruckmessung beim Menschen unbedingt erfordert; wussten wir doch, dass nur auf solche Weise verwerthbare Resultate zu erhalten waren.

Es sei hervorgehoben, dass die Versuchspersonen stets zu derselben Tageszeit gemessen wurden, dass auf vollkommene psychische und allgemeine Ruhigstellung der betreffenden geachtet und Puls und Athmung stets controllirt wurden. Besondere Beachtung fand die Haltung des Armes, es war stets der rechte, an dem die Messung vorgenommen wurde. Der Arm wurde leicht im Ellbogengelenk gebeugt, völlig entspannt in sogenannter Herzhöhe durch Kissen gestützt gehalten; der untere Rand der bei jeder Messung in gleicher Spannung um den Oberarm gelegten Manschette entsprach, wenn die Versuchsperson, im Bette liegend, den Arm der Körperseite anlegte, dem Proc. ensiformis sterni.

Wie wichtig es ist, den zu messenden Arm stets in gleicher Höhe zu halten, zeigten uns vergleichende Blutdruckbestimmungen bei verschiedener Höhenlage des betreffenden Armes. So ergaben sich, um nur ein Beispiel zu erwähnen, bei der 20jährigen Versuchsperson Minna N. im Sitzen folgende Resultate:

1) B. Fellner, Klinische Beobachtungen über Blutdruck. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1905. Bd. 84. S. 407.

Digitized by Google

	Arm in Herzhöhe (passiv)	Arm horizontal (passiv)	Arm senkrecht erhoben (passiv)
Systolischer Druck .	160	144	118
Diastolischer Druck .	94	84	66
Pulsdruck	66	60	52

Aehnliche Beobachtungen machte Hensen[1]).

Unter dieser im Vorstehenden erörterten Versuchsanordnung wurde nun der Blutdruck bestimmt:

A. in der horizontalen Rückenlage,

B. in sitzender Stellung des Patienten mit horizontal liegenden Beinen, so dass der Oberkörper mit den unteren Extremitäten etwa einen rechten Winkel bildete,

C. in sitzender Stellung mit herabhängenden Beinen,

D. in aufrechtstehender Stellung.

	Name und Alter	A.			B.			C.			D.		
		Systol. Druck	Diastol. Druck	Pulsdruck	Systol. Druck	Diastol. Druck	Pulsdruck	Systol. Druck	Diastol. Druck	Pulsdruck	Systol. Druck	Diastol. Druck	Pulsdruck
III.	Maria G., 10 J.	142	84	58	150	90	60	146	88	58	140	80	60
	do.	130	76	54	142	86	56	134	84	50	132	78	54
V.	Jäger Adolf O., 20 J.	136	76	60	146	84	62	140	80	60	136	80	56
	do.	136	74	62	150	82	68	136	76	60	136	76	60
II.	Henriette S., 19 J.	136	78	58	145	83	62	138	78	60	134	78	56
	do.	152	84	68	160	86	74	156	86	70	150	84	66
VII.	Wilhelm Schm., 39 J.	155	100	55	170	105	65	162	105	57	155	100	55
XI.	Wilhelm B., 14 J.	130	68	62	136	72	64	135	71	64	130	70	60
XIV.	Minna N., 20 J.	150	98	52	156	100	56	155	100	55	150	98	52
VI.	Louise W., 17 J.	148	96	52	160	102	58	152	98	54	150	98	52
VIII.	Hugo W., 33 J.	160	100	60	170	110	60	162	102	60	160	105	55
XVIII.	Jäger Wilh. W., 20 J.	172	100	72	180	105	75	174	104	70	168	102	66
	do.	180	95	85	186	100	86	182	94	88	178	100	78
XV.	Jäger H., 20 J.	146	92	54	155	97	58	150	94	56	145	93	52
	do.	152	94	58	162	100	62	158	98	60	150	98	52

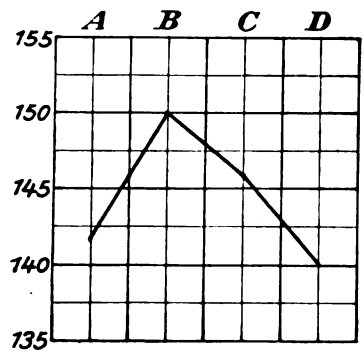
1) H. Hensen, Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutdruckes. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1900. Bd. 67. S. 436.

Digitized by Google

Auf diese Weise erhielten wir nun an 18 kreislaufgesunden Personen über 250 Messungsreihen, von denen im Vorstehenden eine Anzahl angeführt worden ist. Die Zahlenwerthe beziehen sich auf Centimeter H_2O, unter A, B, C, D verstehen wir die im Vorstehenden unter diesen Buchstaben angegebene Körperlage.

Die Resultate, welche uns die oben angeführten Protokolle ergeben, machen wir uns am besten klar, wenn wir die Werthe, zunächst nur die systolischen Druckwerthe, z. B. der zuerst angeführten Beobachtung in Form einer Curve aufzeichnen:

Curve No. 1.



Was sehen wir aus dieser Curve und wie sind die Werthe zu deuten?

Hierbei sei von vorneherein bemerkt, dass wir bei ein und derselben Versuchsperson häufige Schwankungen im Anfangswerthe, also in der horizontalen Lage an verschiedenen Tagen erhalten haben, so dass wir uns gar nicht auf absolute Werthe einlassen wollen, sondern diese Anfangswerthe sozusagen nur als Nullpunkte betrachten, auf die wir die anderen Werthe beziehen können. Vergleichen wir nun zuerst Anfangs- und Endpunkt A und D der Curve, so findet sich in oben stehender Curve ein geringer Unterschied zwischen Druck im Liegen und im Stehen, insofern als der Druck im Stehen etwas niedriger ist. Es handelt sich aber hier nur um wenige Centimeter H_2O und bei Durchsicht der Protokolle kommt man zu dem Schluss, dass, ganz allgemein gesagt, im normalen Kreislauf sich das Bestreben geltend macht, bei diesen extremen Stellungen den Blutdruck im Arm auf der gleichen Höhe zu erhalten. Es bestehen natürlich geringe Schwankungen schon bei ein und demselben Menschen und man kann sich auch hier nicht an absolute Werthe halten. Vielmehr muss man sagen, dass ein normaler Mensch innerhalb einer physiologischen Breite, die aber einige Centimeter H_2O nach oben und nach unten nicht überschreiten darf, jeweils entsprechend seinen ja stets schwankenden vasomotorischen Verhältnissen seinen Blutdruck auf derselben Höhe zu halten bestrebt ist und eher dazu neigt, im Stehen etwas geringere Werthe zu zeigen, als im Liegen. Wir konnten also die Angaben anderer Autoren nicht bestätigen, die dahin gehen, dass der gesunde Mensch im Stehen, am Arm

Digitized by Google

gemessen, einen höheren Blutdruck zeige, als im Liegen und dass ein Fallen des Blutdrucks im Stehen uns ohne Weiteres einen kranken Kreislauf verrathe [Neu[1]) und Edel[2])]. Die leichte Senkung im Stehen muss als etwas Physiologisches angesehen werden, wie ja auch von anderen Autoren vielfach bestätigt wird. Friedmann[3]) fand mittels des v. Basch'schen Apparates, dass der Blutdruck im Liegen höher sei als im Stehen; er berechnete für den Druck in der Radialis ein Verhältniss Liegen : Stehen wie 1,1 : 1,0. Schapiro[4]), Thomaier[5]) und Marey[6]) bestätigen diese Angaben. Auch Langowoy[7]) fand ebenso, wie neuerdings Morris und Edmunds[8]) mit dem Riva-Rocci'schen Sphygmomanometer einen Druckabfall vom Liegen zum Stehen.

Weiter fanden wir bei unseren sämmtlichen Versuchen am kreislaufgesunden Menschen die unter B. angeführte Blutdrucksteigerung, also eine Zunahme des Blutdruckes beim Uebergang von der liegenden zur sitzenden Stellung. Was diese Thatsache an sich betrifft, so wird dieselbe von Neu, Gärtner[9]), Schüle[10]) u. A. bestätigt. Diese Blutdrucksteigerung, die sich im Diagramm als Spitze documentirt, ist als etwas absolut Typisches und niemals Fehlendes zu bezeichnen; sie liegt im Durchschnitt 6—10—12 cm H_2O über dem Anfangswerth, während Punkt C niemals höher, sehr selten in der gleichen Höhe, meist etwas tiefer in der Mitte zwischen B und A zu liegen kommt. Absolute Werthe lassen sich dafür aus bald anzuführenden Gründen nicht geben.

Wie sind diese beiden Werthe B und C zu deuten?

Vor Allem müssen zunächst einige Fehlerquellen ausgeschaltet werden, die uns eine Blutdrucksteigerung am Arm vortäuschen könnten. An erster Stelle ist hier der Einfluss der zum Einnehmen der sitzenden Stellung nothwendigen Körperarbeit zu berücksichtigen, der ja, wie nicht nur aus dem Thierexperiment, sondern auch vom Menschen bekannt ist,

1) M. Neu, Experimentelle und klinische Blutdruckuntersuchungen mit Gärtner's Tonometer. Heidelberg 1902.

2) Edel, Beziehungen der cyklischen Albuminurie zum Blutdruck. Münchener med. Wochenschr. 1902. No. 46/47.

3) S. Friedmann, Ueber die Aenderungen, welche der Blutdruck des Menschen in verschiedenen Körperlagen erfährt. Jahrb. d. Gesellsch. Wiener Aerzte. 1882. S. 197.

5) Schapiro, Jahresbericht d. Anatomie u. Physiologie. 1881.

5) Thomaier, Ueber Orthopnoe. Wiener med. Blätter. 1882. No. 32.

6) Marey, La circulation du sang. Paris 1881.

7) Langowoy, Ueber den Einfluss der Körperlage auf die Frequenz der Herzcontractionen. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 68. S. 268.

8) Morris, R. L. and Ch. W. Edmunds, Observations on the blood pressure in disease. Med. News. January 1905.

9) Gärtner, Ueber das Tonometer. Münchener medicin. Wochenschr. 1900. S. 1195.

10) Schüle, Ueber Blutdruckmessungen mit dem Tonometer von Gärtner. Berliner klin. Wochenschr. 1900. No. 33.

Digitized by Google

eine Blutdrucksteigerung bedingt [Gumprecht[1]), Masing[2])]. Diesem Einwurf sind wir dadurch begegnet, dass wir die Messung nach Ausübung einer Muskelaction, wie sie zur Lageveränderung nothwendig ist, stets erst nach Verlauf von 4—5 Minuten vorgenommen haben, also zu einer Zeit, wo bekanntermaassen [Masing, Strassburger, Geisböck[3])] die Blutdrucksteigerung, wie sie durch diese Muskelaction hervorgerufen sein könnte, wieder abgeklungen ist. Um ganz sicher zu gehen, haben wir die Versuchsperson mit fremder Hülfe aufgerichtet; auch in diesem Falle erhielten wir dieselben Werthe. Ferner bedurfte es für den Patienten niemals grösserer Muskelanstrengung, um sich in der unter B geforderten Stellung zu erhalten. Der umgekehrte Versuch, also die vorangehende Bestimmung im Sitzen und die folgende im Liegen ergab genau die gleichen Resultate, also in diesem Falle zuerst den höheren und dann den tieferen Blutdruck. Also Muskelthätigkeit des Körpers im Allgemeinen wäre als ursächliches Moment auszuschliessen. Muskelthätigkeit des betreffenden Armes selber kommt auch nicht in Betracht; denn dieser wurde im Aufsitzen in genau derselben Weise gelagert und durch Kissen und dergleichen gestützt, wie im Liegen. Die Armmanschette befand sich im Sitzen in genau derselben sogenannten Herzhöhe, wie beim Liegen. Ein weiterer Grund könnte gesucht werden in einer vermehrten Herzarbeit, die sich namentlich in einem beschleunigten Pulse documentiren könnte. Vergleichende Pulszählungen, Abwarten der manchmal nach Bewegungen leicht eintretenden, in wenigen Secunden vorübergehenden Pulsbeschleunigung bis zur Rückkehr zu den normalen Werthen, liess uns auch diese Ursache für die Blutdrucksteigerung im Sitzen ausschliessen. Die Blutdruckbeeinflussung durch psychische Momente, durch Schmerz oder Respirationsbehinderung wurde wohl in Betracht gezogen, fällt aber bei diesen einfachen Proceduren, zumal die Versuchspersonen sich bald daran gewöhnen, so gut wie ganz fort. Schliesslich wäre noch daran zu denken, ob die Erhöhung des Blutdruckes im Arm so zu erklären wäre, dass durch einen jener bekannten „inneren Gefässreflexe", die nicht durch das Vasomotorencentrum zu gehen brauchen, eine Gefässcontraction in dem betreffenden Arme ausgelöst wurde. Wäre dieses der Fall, so müsste der Pulsdruck, d. h. die Differenz zwischen systolischem (maximalem) und diastolischem (minimalem) Druck, bei B kleiner sein, als bei A: wir finden aber beim gefässgesunden Menschen in der Mehrzahl der Fälle genau das Gegentheil, d. h. eine Zunahme des Pulsdrucks, ein geringeres Anwachsen des diastolischen gegenüber dem systolischen Druck, nur selten blieb der Pulsdruck bei B in der gleichen Höhe wie bei A. Diese Beobachtung lässt uns eine Gefässcontrac-

1) Gumprecht, Experimentelle und klinische Prüfung des Riva-Rocci'schen Sphygmomanometers. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. S. 385.

2) Masing, Ueber das Verhalten des Blutdrucks des jungen und bejahrten Menschen bei Muskelarbeit. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 74. S. 253.

3) Geisböck, Die Bedeutung der Blutdruckmessung. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 83. S. 363.

Digitized by Google

tion wohl sicher ausschliessen, legt uns vielmehr die Annahme eines geringeren Vasomotorentonus in der Peripherie nahe und giebt uns für die folgende, nun wohl noch allein mögliche Erklärung dieser Blutdrucksteigerung eine nicht unwichtige Stütze.

Unseres Erachtens kann diese Blutdrucksteigerung nämlich folgendermaassen erklärt werden:

Beim Aufsitzen erfolgt bei horizontal liegenden Beinen eine einfache Compression des Bauches und damit des Splanchnicusgebietes. Nach dem vorne geschilderten Vorgang der Blutvertheilung folgt hierauf ein Ausweichen der Blutmasse in die Peripherie. In der Steigerung des systolischen Druckes und der Zunahme des Pulsdruckes im Arm haben wir einen Anhaltspunkt für die Annahme des Ausweichens der Blutmenge in die peripheren Gefässgebiete. Setzen wir die Versuchsperson dann so, dass ihre Unterschenkel herabhängen, so lässt in den meisten Fällen die Stärke der Bauchcompression nach, um ganz zu schwinden, wenn die betreffende steht. Es wird demnach der Druck im Arm nur bei B seinen Höhepunkt haben, er wird bei C und D wieder abfallen, einmal, weil die Stärke der Blutverdrängung nach der Peripherie nachlässt, sodann auch, weil bei C und D Körperlagen eingenommen werden, in denen hydrostatische Verhältnisse zu Gunsten der unteren Körperhälfte mitsprechen.

Wie lässt sich diese Erklärung weiter festigen?

Zunächst haben wir Messungen vorgenommen bei verschiedenen Graden der Bauchcompression. Nachfolgendes Protokoll zeigt ein Steigen des Armdruckes bei verschieden starker Compression des Abdomens, wie wir sie bei einer mehr nach vorne bezw. nach hinten überwiegenden Oberkörperhaltung bei horizontal liegenden Beinen erhalten haben.

Louise W., 17 Jahre, 19. November.

	Halb sitzend ca. 145°	Gerade sitzend ca. 90°	Gekrümmt sitzend
Systolischer Druck .	152	155	162
Diastolischer Druck .	98	98	100
Pulsdruck	54	57	62

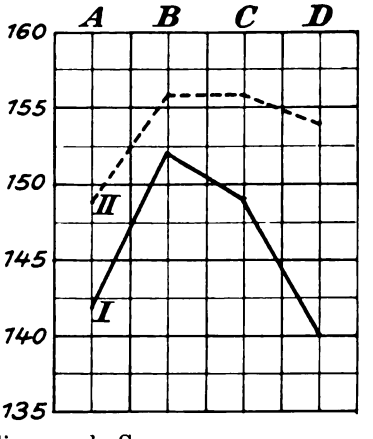
Ferner gelingt es bekanntermaassen, durch einfache manuelle Compression des Abdomens eine Drucksteigerung im Arme hervorzurufen (Hensen). Damit wäre also der Druckanstieg bei B durch die Compression des Abdomens erklärt. Vor Allem ist damit auch die Annahme eines Vasoconstrictorenreizes, wie man ihn vielleicht beim Aufsitzen durch eine Anämisirung der Centralorgane in Folge Senkung der Blutsäule theoretisch construiren könnte [Tigerstedt[1]], durch den Druckversuch im Liegen als wenigstens nicht erheblich mitsprechend von der Hand gewiesen.

1) Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufs. Leipzig 1893.

Digitized by Google

Zur Stütze der vorwiegend hydrostatischen Erklärung von C und D wurde folgender Versuch unternommen. Es wurden der Versuchsperson, ohne ihr erheblichere Schmerzen zu verursachen, mit einer Esmarchschen Binde beide Beine am Oberschenkel abgeschnürt und das Abdomen mit einer festen Leibbinde comprimirt. Es stieg dann, wie dies ja schon aus alten Untersuchungen des Chirurgen Albert [1]) bekannt ist, der Blutdruck im Vergleich zu der vorher aufgenommenen normalen Curve bei A. Er zeigte eine weitere Steigerung parallel mit der normalen Curve bei B, liess dann aber, und dies sind constante Werthe, bei C und D einen Druckabfall, parallel der normalen Curve, entweder vollständig vermissen oder zeigte sich nur in ganz unbedeutendem Maasse, was jeweils von der Stärke der Abschnürung abhängig war. Nachfolgende Curve und einige der gewonnenen Protokolle (S. 231) mögen das Gesagte illustriren:

Curve No. 2.



I ist die normale Curve,
II die nach Compression von Abdomen und Beinen.

Damit glauben wir also unsere Annahme, dass sich bei C und D eine Senkung des Blutdrucks im Arm unter dem Einfluss der Hydrostatik etablire, zur Genüge bewiesen zu haben.

Sehr schön illustrirt auch unsere bisherigen Angaben der Befund der Blutdruckmessung an einer Gravida im 8. Monat, deren Curve der eben geschilderten Abschnürungscurve sehr ähnlich ist. Bei dieser Ipara wird vor Allem im Stehen durch den grossen Uterus und die straffen Bauchdecken eine starke Compression des Splanchnicusgebietes ausgeübt.

Zur weiteren Controle und zur Untersuchung der Richtigkeit der von uns gegebenen Erklärungen war es nun noch nöthig, dass wir ausser

1) Albert, Einige kymographische Messungen am Menschen. Jahrb. d. Gesellschaft Wiener Aerzte. 1883. S. 249.

Digitized by Google

	Name und Alter	Zeit	A.			B.			C.			D.		
			Systol. Druck	Diastol. Druck	Pulsdruck	Systol. Druck	Diastol. Druck	Pulsdruck	Systol. Druck	Diastol. Druck	Pulsdruck	Systol. Druck	Diastol. Druck	Pulsdruck
1.	Jäger Adolf O., 20 J.	24. X. 10^{00} V.	142	84	58	152	90	62	148	92	56	140	86	54
	Derselbe. Abd. u. Beine comprim.	10^{30} V.	148	86	62	156	92	64	156	90	66	154	90	64
2.	Minna N., 20 J.	18. XI. 11^{00} V.	145	100	45	152	94	48	150	104	46	144	102	42
	Dieselbe. Abd. u. Beine comprim.	11^{30} V.	155	107	48	160	110	50	160	110	50	160	110	50
3.	Wilhelm Schm., 39 J.	16. XI. 10^{15} V.	155	100	55	170	105	65	162	105	57	155	100	55
	Derselbe. Abd. u. Beine comprim.	10^{40} V.	162	104	58	172	108	64	172	108	64	170	106	64

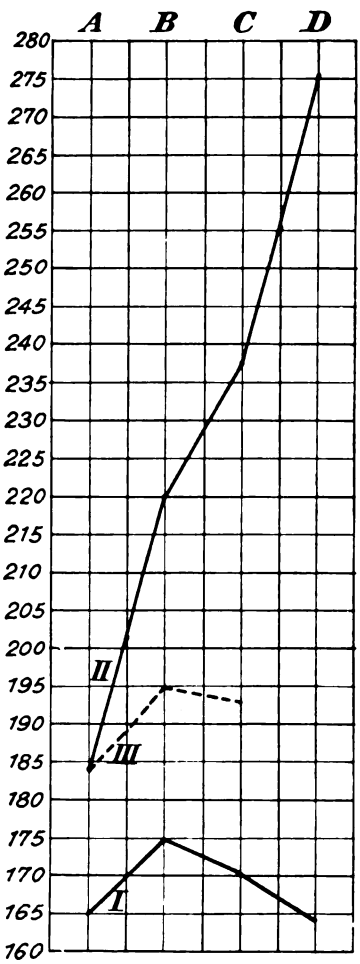
am Arm auch noch an einem anderen peripheren Gefässgebiet diese Form der Messung studirten. Wie wir aus den verschiedenen Kreislaufversuchen wissen, reagiren ja die unteren Extremitäten genau in der gleichen Weise wie die oberen auf Veränderungen des Blutdrucks; nur muss man sich hierbei von vornherein klar machen, dass beim Menschen dabei verschiedene Dinge noch in Betracht kommen, die a priori keine solche Curve, wie wir sie am Arme erhielten, wahrscheinlich machen. Da es sich bei uns ja nur um relative Werthe handelt, kommt es nicht sehr in Betracht, dass die Werthe, welche uns die Messung am Beine ergaben, wohl in Folge der dichteren Gewebsmasse, die über den Gefässen lagert, und den überhaupt hier für die unblutige Blutdruckmessung schlechteren Bedingungen, höher waren als die am Arm erhaltenen. Wir begnügten uns mit einer Bestimmung des systolischen Druckes, auf eine genauere Bestimmung der diastolischen Druckverhältnisse haben wir aus den oben erwähnten Gründen verzichtet. Was schliesslich das Wichtigste ist, das uns eine ganz andere Form der Curve bei unserer Art der Untersuchung erwarten liess, ist der Umstand, dass an den unteren Extremitäten die Hydrostatik eine wesentlich grössere Rolle spielen muss, als am Arm.

Wir nahmen die Messungen gleichzeitig am Bein und am Arm derselben Körperseite vor, wobei die beiden Beobachter ihre Resultate unbeeinflusst von einander angaben. Die Manschette lag am Bein dicht unterhalb des Kniees, die Palpation des Pulses erfolgte an der Art. tib. postica, seltener an der Art. dorsal. pedis. Ueber die Werthe, welche wir bei derselben Versuchsanordnung, wie wir sie stets übten, erhalten haben, orientiren die beiden folgenden Protokolle:

Digitized by Google

	Systolischer Druck	A.	B.	C.	D.
Hugo W., 33 J. 17. XI.	Arm	165	175	170	164
	Bein	184	220	238	275
Luise W., 17 J. 19. XI.	Arm	150	162	158	148
	Bein	196	234	247	278

Curve No. 3.



Der Curve liegt das von dem Patienten Hugo W. angeführte Protokoll zu Grunde. I = Armcurve, II = Beincurve, III = Beincurve nach Abzug der hydrostatischen Druckhöhe.

Betrachten wir oben stehende Curve, so sehen wir, dass bei B am Bein sowohl, wie am Arm eine Drucksteigerung erfolgt. Dass dieselbe am Bein bedeutend stärker ausgeprägt ist, als am Arm, hat sicherlich seinen Grund in hydrostatischen Momenten. Bei Körperstellung B sind

Digitized by Google

wir ja gezwungen, die Druckmessung am Bein bedeutend unter „Herzhöhe“ vorzunehmen, können wir doch nicht wie den Arm, so auch die untere Extremität bei den verschiedenen Körperlagen stets in Herzhöhe erhalten. Ziehen wir jedoch, dem Vorschlage v. Recklinghausen's entsprechend, die hydrostatische Druckhöhe (in unserem Falle bei B 25 cm, bei C 45 cm betragend) von den Beinwerthen ab, so finden wir, wie an Curve III ersichtlich, fast genau die gleiche Drucksteigerung resp. Senkung, wie am Arm. Die vergleichende Messung bei D ergab in diesem Falle verwaschene Werthe, wohl weil die Muskelthätigkeit der unteren Extremitäten beim Stehen die Messung beeinträchtigte.

Exact, mathematisch genau lassen sich natürlich solche Werthe nicht berechnen; es geht aber doch auch aus diesen Zahlen hervor, dass die Blutdrucksteigerung beim Aufsitzen sich nicht allein durch hydrostatische Momente erklären lässt, sondern dass dabei dieselben Verhältnisse, wie wir sie bei Besprechung der Blutdrucksteigerung am Arme bei sitzender Stellung erörterten, in Betracht kommen.

In wieweit das Ausweichen des Blutes aus dem Splanchnicusgebiet in die Peripherie durch die Körperlage begünstigt oder verschlechtert werden kann, inwieweit also die Hydrostatik bei all diesen Dingen mitspielt, im speciellen Falle also auch das Hinüberströmen in die Beine begünstigt, dafür sei folgender Versuch angeführt:

Bei dem 20 jährigen Jäger W. erhielten wir in horizontaler Lage der Versuchsperson am Arm gemessen 152, am Bein 190 als systolische Druckwerthe. Erhoben wir das Bein, an dem die Messung vorgenommen wurde, um etwa 40° von der horizontalen Lage, so stieg der Armwerth auf 155, der Beindruck sank auf 156 zurück.

Verfolgen wir die Druckcurve am Bein weiter, so finden wir von B an alsdann zunehmend steigende Werthe, während ja am Arm das Umgekehrte der Fall ist. Dieser Befund kann ja nach den zu Anfang dieses Absatzes angeführten Gesichtspunkten nicht weiter überraschen, und er zeigt uns wiederum deutlich, eine wie grosse Rolle die Hydrostatik im menschlichen Kreislaufe spielt und eine wie wichtige Aufgabe unter diesen Umständen der Gefässspannung zur Erhaltung eines im Wesentlichen gleichen Blutdrucks zukommt (vergl. Berechnung oben).

Betrachten wir nun nach diesen Controlversuchen und Hilfsuntersuchungen die Anfangs gegebene Druckcurve am Arm bei den verschiedenen Körperlagen, so sind wir jetzt wohl dazu berechtigt, ganz allgemein hieraus folgendes zu schliessen:

Eine auf solche Weise gewonnene Curve orientirt uns schon allein mit ihren systolischen Druckwerthen insofern, ganz allgemein gesagt, über den Vasomotorentonus eines Menschen, als wir nicht nur aus dem Verhältniss von A zu D das Einsetzen oder Fehlen der den hydrostatischen Momenten entgegenwirkenden Gefässspannungen zur Erhaltung eines relativ gleichmässigen Blutdrucks erkennen können, sondern vor allen Dingen orientirt sie uns dadurch, dass wir an der Blutdrucksteigerung von 6 bis 12 cm bei B ein normales Functioniren der peripheren Gefässe auf vasoconstrictorische

Digitized by Google

Zustände im Splanchnicusgebiete hin erkennen können. Damit sind wir orientirt über normal arbeitende Gefässcentralorgane und über normal ansprechende Erfolgsorgane; wir haben damit eine Prüfung der Gefässcomponente des Kreislaufs.

Ziehen wir nun noch in unsere Betrachtung die Werthe hinein, wie sie uns die Messung des diastolischen Blutdrucks ergab, welche wir ja im Vorhergehenden nicht weiter berücksichtigt haben, so constatiren wir Werthe, die bei B am Arm zumeist eine deutliche Vergrösserung des Pulsdrucks zeigen, welche bei C und D wieder abnimmt und bei D kleiner ist als bei A. Dass der Pulsdruck im Liegen etwas grösser ist als im Stehen, gaben auch Erlanger und Hoocker[1]) an, Fellner[2]) bestätigt diese Angaben. Soweit man bis jetzt aus diesen Thatsachen Schlüsse zu ziehen berechtigt ist, darf man wohl sagen, dass das Grösserwerden des Pulsdrucks mit einer Gefässerweiterung und das Kleinerwerden desselben mit einer Vasoconstriction Hand in Hand geht, Dinge, die bis jetzt noch nicht abgerundet sind und noch der weiteren eingehenden Untersuchung bedürfen.

Was leistet uns nun diese äusserst einfache und am Krankenbett leicht auszuführende Methode für die Kreislaufpathologie? Diesbezügliche Untersuchungen wurden vorgenommen an compensirten Mitralfehlern, die ein völlig normales Gefässsystem aufwiesen, an Personen mit labilem Vasomotorentypus und an Patienten, die in Folge einer Arteriosklerose oder einer chronischen Nephritis bereits deutlich fühlbare Veränderungen der Gefässwand zeigten oder vermuthen liessen. Im Uebrigen waren diese Letzteren völlig compensirt, sodass verwischte Werthe durch Hineinspielen pathologisch veränderter Herzarbeit nicht zu erwarten waren.

Was zunächst die compensirten Mitralfehler mit normalem Gefässsystem betrifft, so zeigte uns diese Methode einen Druckablauf, der im Grossen und Ganzen vollständig der Curve eines normalen Menschen entsprach. Es ist dies ein Befund, der nach all den Vorstellungen, die wir aus experimentellen und klinischen Untersuchungen über einen solchen Kreislauf haben, ja eigentlich zu erwarten war. Das Verhalten des Pulsdruckes, genauere Angaben über diastolische Werthe und hydrostatische Momente bei dieser Kategorie von Fällen, ebenso wie bei decompensirten Zuständen soll hier vorerst keine Erörterung finden.

Gehen wir nun dazu über, das Gefässsystem bei den Leuten zu prüfen, die dem sog. labilen Vasomotorentypus angehören, so ist es nicht leicht, den Uebergang von physiologischen zu pathologischen Werthen exact zu fixiren. Schon der normale Mensch reagirt ja bekanntlich recht verschieden im Laufe eines Tages in seinem Vasomotorensystem, je nach den verschiedensten exogenen und endogenen afferenten Reizen, die sein

---

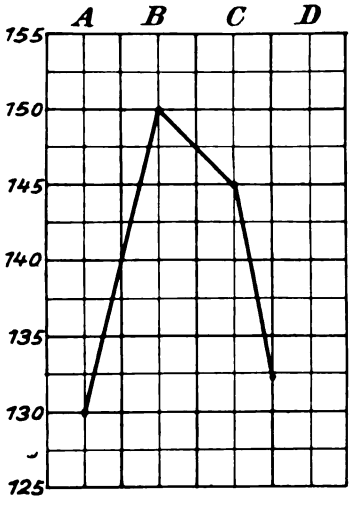
1) Erlanger und Hoocker, Experimental Study of Bloodpressure. John Hopkins Hospital Reports. 1904. Bd. XII.

2) B. Fellner, Klinische Beobachtungen über den Werth der Bestimmung der wahren Pulsgrösse (Pulsdruckmessung). Deutsch. Archiv f. klin. Med. 1906. Bd. 88. S. 1.

Digitized by Google

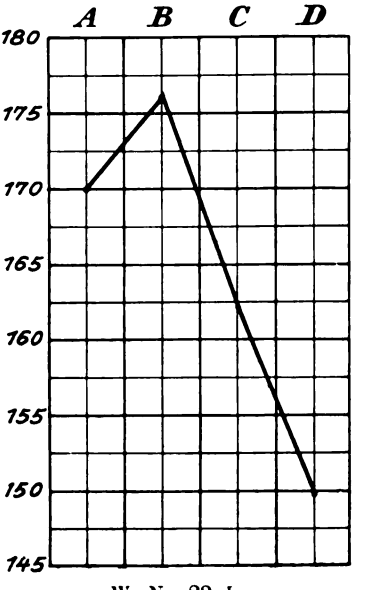
Vasomotorencentrum treffen und je nach der verschiedenen Disposition und dem veränderten Tonus, in dem sich sein Reflexcentrum befindet. Doch lassen sich trotzdem nach den Beobachtungen, die wir durch Untersuchungen an Patienten der Klinik sowohl, wie auch an Collegen

Curve No. 4.



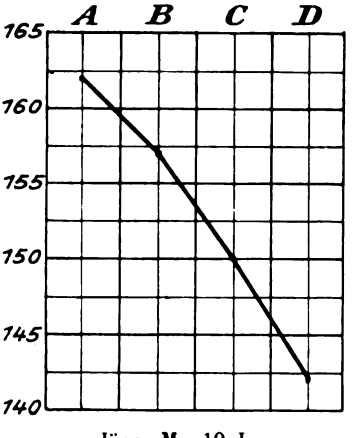
B. N., 23 J.

Curve No. 5.



W. N., 22 J.

Curve No. 6.



Jäger M., 19 J.

ausgeführt haben, vielleicht drei verschiedene Typen unterscheiden, ohne dass damit vorerst ein strengeres Schema gegeben sein sollte.

Zunächst haben wir einen Typus leicht erregbarer Menschen, die uns schon durch rasches und häufiges Auftreten der Gesichtsröthe als solche bekannt sind, welche, ohne dass ihr allgemeiner Blutdruck

Digitized by Google

gesteigert zu sein braucht, auf irgend welche Reize sofort mit ihrem ganzen Kreislauf energisch reagiren. Vor Allem lässt sich hier (s. Curve No. 4) ein deutliches Höherschnellen bei B constatiren, und zwar um Werthe, die beträchtlich über den normalen liegen. Verstärkte Herzaction, kenntlich durch Pulsbeschleunigung, war hierbei nicht vorhanden. Diese Personen versuchen jedoch an ihrem mittleren Blutdruck festzuhalten, d. h. derselbe schwankt im Stehen innerhalb physiologischer Grenzen, nämlich nur um wenige Centimeter H_2O. Diese Leute sprechen also auf reflectorische Reize stärker an, zeigen aber sonst einen relativ normalen Tonus.

Sie unterscheiden sich dadurch von einer anderen Art, deren Hauptcharakteristicum darin besteht, dass sie (vergl. Curve No. 5) bei relativ normalen Werthen bei B, eine ganz deutliche Blutdrucksenkung bei C und D erkennen lassen. Nach dem Vorhergesagten müssen wir also annehmen, dass hier die hydrostatischen Momente stärker sind als die ihnen entgegenwirkende Gefässspannung, die wir hier als eine pathologisch verminderte ansehen müssen. Da wir nun diese Beobachtungen an jugendlichen Personen machten, bei denen wir keine erkennbare Gefässwandveränderung diagnosticiren konnten, so liegt der Grund jedenfalls in einem schlechten Tonus (Muskel? Nervencentrum?).

Diese Kategorie von gefässschwachen Individuen bildet sozusagen einen Uebergang zu der schwer ausgebildeten Form von Gefässschwäche, wie sie uns Curve No. 6 zeigt. Hier vermissen wir den Druckanstieg bei B ganz, vielmehr besteht von Anfang an eine Tendenz zum Abfallen Diesen Typ illustrirt sehr schön die klinische Beobachtung bei dem betr. Patienten, von dem die Curve stammt. Auf einen ganz geringfügigen äusseren Reiz hin (Vorbereitungen zu einer bei ihm vorzunehmenden Punction) reagirte derselbe sofort mit sämmtlichen Erscheinungen eines schweren Gefässcollapses. Das Diagramm dieses Falles bietet mit den weiter unten folgenden Arteriosklerosecurven in der Tendenz zum Abfall eine grosse Aehnlichkeit. Aus der Curve allein, die uns nur den Effect, die mangelnde Reaction der Peripherie zeigt, können wir keinen Anhaltspunkt zur Differentialdiagnose zwischen Arteriosklerose und reiner Gefässschwäche finden. Dazu gehören noch die übrigen klinischen Untersuchungen.

Wie vom normalen Menschen in der ja schon angedeuteten Weise zu Typus 1 eine Menge von Uebergängen bestehen, so finden sich natürlich auch unter den oben gekennzeichneten Typen die verschiedensten Uebergangsformen. Will man z. B. auch Typus 1 noch in die physiologische Breite hineinreihen, so müssen Typus 2 und vor Allem Typus 3 als sicherlich pathologisch angesehen werden. Die Methode illustrirt uns diese verschiedenen Typen in absolut sicherer und klarer Weise.

Die diastolischen Druckwerthe sollen hier vorerst noch nicht weiter berücksichtigt werden.

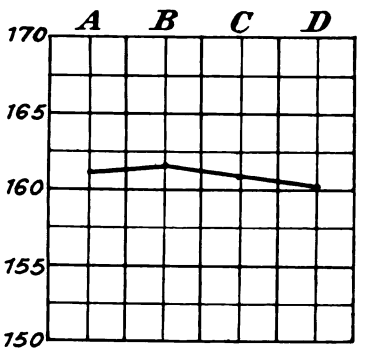
Wenden wir uns nun zu den Untersuchungen bei Wandveränderungen der Gefässe, so haben wir bei deutlicher Arteriosklerose, wie auch bei noch nicht stark ausgeprägten Wandveränderungen der peripheren Arterien Werthe gefunden, die uns in überzeugender Weise den Unter-

Digitized by Google

schied der Gefässreaction am gefässnormalen und gefässkranken Menschen zeigen. Zum Beweise führe ich folgende Curven (No. 7—9) an, denen Protokolle zu Grunde liegen, wie wir sie an unseren Kranken erhielten.

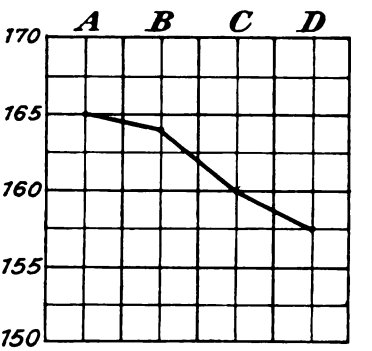
Die hierbei gewonnenen Resultate sind durchaus nicht alle gleichmässig, es zeigen sich hier Diagrammbilder, die zwischen fast horizontal verlaufenden bis zu steil absteigenden Curven variiren können. Was aber allen absolut sicher gemeinsam ist, das ist das Fehlen der Reaction der Peripherie auf die Compression des Splanchnicusgebietes. Der Werth von B hat sich in den uns bis jetzt zur

Curve No. 7.



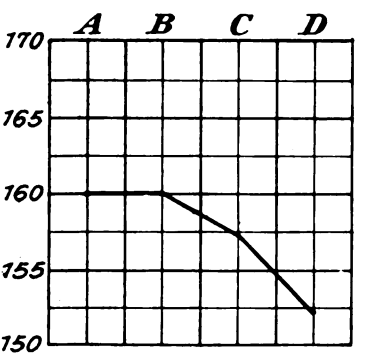
Daniel Bl., 59 J., Arterioskl.

Curve No. 8.



Karl M., 62 J., Arterioskl.

Curve No. 9.



Johannes Pl., 50 J., Arterioskl.

Verfügung stehenden Fällen (ca. 50 Messungen bei 8 Arteriosklerotikern) so verhalten, dass entweder gegenüber A eine ganz geringe Steigerung, höchstens 1—2 cm H_2O, eintrat, häufiger der Druck derselbe blieb, meist aber ein Druckabfall gegenüber A sich geltend machte. Diese Tendenz zur Drucksenkung trat dann bei C und D in den meisten Fällen in verstärktem Maasse auf. Auch hier seien vorerst nur die maximalen oder systolischen Druckwerthe verzeichnet, wobei noch erwähnt sein möge, dass die absoluten Zahlenwerthe der von uns beobachteten Fälle von uncomplicirter Arteriosklerose nicht wesentlich über den von uns ge-

Digitized by Google

fundenen Normaldruck von 130—170 cm H_2O hinausgingen. Wir konnten somit die Beobachtungen von Sawada[1]) (unter E. Romberg) bestätigen, der nur in 12,3 pCt. der von ihm untersuchten 206 Arteriosklerotikern eine mässige Erhöhung fand.

Wenn auch noch nicht genügend Beobachtungsmaterial vorliegt über die Verhältnisse, wie sie die Methode bei Nephritis darlegt, so sei doch schon hinzugefügt, dass in zwei Fällen von chronischer interstitieller Nephritis bei einem in toto gesteigerten Blutdruck auf ca. 210 resp. 250 cm H_2O sich der Verlauf der Curve ganz ähnlich, wie bei derjenigen der Arteriosklerotiker ausprägte. Dagegen erhielten wir bei einer Nephritis, die seit etwa 3 Monaten bestand und deren palpable Gefässe, ebenso wie der Puls noch keine pathologischen Veränderungen erkennen liessen, bei einem Durchschnittsblutdruck von 170 cm vorerst noch einen absoluten normalen Verlauf der Curve.

Durch vorstehende Untersuchungen glauben wir gezeigt zu haben, dass es möglich ist, mit dieser Methode constante Werthe am normalen Kreislauf zu erhalten; auch glauben wir, den Beweis erbracht zu haben, dass wir aus diesen Werthen ein Urtheil gewinnen können über das Functioniren der peripheren Gefässgebiete. Darin sollte die Hauptaufgabe der Arbeit bestehen. Dass sich diese einfache Methode leicht und ohne Schwierigkeiten auch am Krankenbette anwenden lässt und dass sie uns vor Allem bei pathologischen Zuständen des Kreislaufes exacte Werthe geben kann über Dinge, die wir ohne complicirtere Methodik bis jetzt nur rein klinisch zu fassen vermochten, dafür sind die bis jetzt vorliegenden Beobachtungen aus Herz- und Gefässpathologie kurz angeführt. Sie sollen nur einen Ausblick gewähren und beanspruchen nicht abschliessende Resultate zu geben, die erst weitere schon im Gange befindliche Untersuchungen uns ermöglichen sollen.

---

1) Keigi Sawada, Blutdruckmessungen bei Arteriosklerose. Deutsche med. Wochenschrift. 1904. No. 12.

Digitized by Google

XI.

Die Jodbestimmung im Harn nach Kellermann.

Eine sachliche Antwort auf die Angriffe des Herrn Dr. phil. M. Krause.

Von

G. Wesenberg (Elberfeld).

Herr Dr. phil. M. Krause glaubt die Kellermann'sche[1]) Methode der Jodbestimmung im Harn um jeden Preis vertheidigen zu müssen und wendet sich daher im letzten Hefte dieser Zeitschrift[2]) gegen eine kurz vorher erschienene Publication[3]), in welcher ich eine streng sachlich gehaltene Besprechung und Kritik der Kellermann'schen Arbeitsmethode bringe. Herr Dr. Krause kleidet seine Einwände, die — wie ich zeigen werde — vollkommen unberechtigt sind, in eine so aggressive, zum Theil direct beleidigende Form, dass ich gezwungen bin, in längerer Ausführung zu antworten.

Um dem Leser den Inhalt des betreffenden Artikels von Krause ins Gedächtniss zurückzurufen, will ich die ganze Publication vom Anfang bis zum Ende wörtlich (in kleinem Druck, etwas eingerückt und in Anführungsstrichen) abschnittweise abdrucken und nach jedem Abschnitt meine Antwort bringen.

I.

„Im 2. Heft Band III dieser Zeitschrift hat G. Wesenberg-Elberfeld sich genöthigt gesehen, auch noch seiner Meinung Ausdruck zu geben in Betreff der Genauigkeit der Kellermann'schen Methode."

Wenn meine Beobachtungen, betreffend die Kellermann'sche Methode, günstig ausgefallen wären, und ich dieselben dann — nicht wie im vorliegenden Falle als Zweiter, sondern vielleicht gar als Zehnter oder Zwölfter — mitgetheilt hätte, so wäre es dem Herrn Krause wohl kaum eingefallen, mir den Vorwurf zu machen, ich hätte mich

---

1) Kellermann, Ueber die Ausscheidung des Jods im Schweiss und Urin. Diese Zeitschr. Bd. 1. S. 686. Ueber die percutane Resorbirbarkeit des Jods. Diese Zeitschr. Bd. 2. S. 416.

2) M. Krause, Ueber quantitative Jodbestimmungen im Urin. Letzte Bemerkung zu der Kellermann'schen Arbeit. Diese Zeitschr. Bd. 3. H. 3. S. 711.

3) G. Wesenberg, Zur Methodik der Jodbestimmung im Harn. Zugleich ein Beitrag zur Kenntniss des Jothions. Diese Zeitschr. Bd. 3. H. 2. S. 367.

Digitized by Google

„genöthigt gesehen, auch noch“ meiner Meinung Ausdruck zu geben. Da ich mich nun aber der ungünstigen Beurtheilung, welche das Verfahren von Seiten Heffter's (diese Zeitschr. Bd. II. S. 433) gefunden hat, anschliessen musste, so erregt diese zweite ungünstige Arbeit den Unwillen des Herrn Krause, obwohl ich in derselben betone, dass ich bereits vor dem Erscheinen der Heffter'schen Arbeit einen grossen Theil meiner Versuche gemacht hatte. Im Uebrigen muss es Herr Krause meiner Entscheidung überlassen, was ich publiciren will und was nicht!

II.

„Wir sind dem Herrn Wesenberg sehr dankbar, dass er, zwar unfreiwillig, die Vorzüglichkeit der Kellermann'schen Methode hervorhebt. Wesenberg hat nämlich, wie auch zuletzt Kellermann, Jodthion (siehe S. 368, 369) angewandt und bei der Veraschungsmethode mehr Jod gefunden, als nach der Kellermann-schen Methode. Welch' ein Wunder! Dass man nach der Kellermann'schen Methode nicht Jod bei organischen Verbindungen bestimmen kann, wo das Jod festgebunden ist, wie im Jodthion oder im Jodoform, war für jeden, der mit der Chemie nicht auf dem Kriegsfuss lebt, selbstverständlich. — Es kam bei der Kellermann'schen Arbeit darauf an, dasjenige Jod zu bestimmen, welches vom Körper resorbirt worden ist und als Jodalkali, resp. eventuell als labile organische Jodverbindung wieder ausgeschieden wird (siehe Marung'sche Arbeit l. c.).“

Nach äusserlicher Anwendung von Jothion[1]) tritt im Harn das Jod vorwiegend in anorganischer Form auf, nur verhältnissmässig sehr geringe Mengen, welche ich auf Seite 374 und 375 zu etwa 2—5 pCt. des Gesammt-Harnjods ermittelte, sind davon als organisches Jod nachweisbar; wie sich Herr Krause leicht überzeugen kann, wird nämlich die gesättigte wässerige, etwa 1,25 proc. Lösung von Jothion durch Silbernitrat in salpetersaurer Lösung nicht gefällt, das Jothion muss also, wenn überhaupt im Harn vorhanden, im Filtrat des mit Silbernitrat in salpetersaurer Lösung gefällten Harnes enthalten sein und so nach der Veraschung des Filtrates zur Bestimmung als „organisches Jod“ kommen. Nun wurden aber in den allerdings ziemlich jodarmen Urinproben bei der Bestimmung nach Kellermann nicht nur 5—10 pCt. zu wenig Jod gefunden, sondern sogar rund 43, 14, 24 (S. 369), 50, 80, 76 und 57 pCt. (S. 370) zu wenig! Die ersten 3 angeführten Zahlen rühren von Harnen her, in denen organisches Jod überhaupt nicht vorhanden war. Dass vom Jothion nur so geringe Mengen vom Körper unverändert wieder ausgeschieden werden, rührt daher, dass es, „nachdem es die Haut passirt hat, in Folge der Alkalescenz der Körpersäfte sehr rasch gespalten, „verseift“ wird, unter Bildung von Jodalkali“ (S. 377).

III.

„Wenn nun die jetzt „allgemein übliche“ Veraschungsmethode so genau ist, wie Wesenberg und Heffter behaupten, dann ist ja trotzdem noch die Kellermann'sche Methode auch für die Herren Heffter und Wesenberg brauchbar,

1) Das Präparat heisst „Jothion“ und nicht wie Herr Krause stets schreibt „Jodthion“.

Digitized by Google

da dieses nur resorbirtes Jod (Jod aus Jodalkali, resp. Marung'sche Jodverbindungen) bestimmt. Die Differenz der beiden Methoden giebt also an, wieviel vom Jodthion procentualiter gespalten und resorbirt worden ist; und darauf kommt es an, nicht wieviel Jodthion überhaupt dem Körper zum Theil unnütz zugeführt und unausgenützt wieder ausgeschieden ist. Die „genaue" Veraschungsmethode ist seiner Zeit von Blum und später noch von Anderen angezweifelt. Interessant ist, dass auch Wesenberg, nachdem er die Genauigkeit der „allgemein üblichen" Veraschungsmethode hervorgehoben hat, es für nöthig hält, auf Seite 368 längere Vorsichtsmaassregeln anzugeben, weil sonst leicht Verluste entstehen!"

Die Unhaltbarkeit des ersten Theiles dieses Satzes ist wohl durch das unter II von mir Gesagte dargelegt. Von der Genauigkeit der Veraschungsmethode habe ich mich, worauf ich auf S. 368 verweise und wie auch Versuch 4 auf S. 372 darthut, durch Controllanalysen überzeugt. Aber selbst angenommen, dass dieses Verfahren falsche Werthe lieferte, die nach der ganzen Art der Analyse höchstens zu niedrig, auf keinen Fall aber zu hoch ausfallen könnten, so müssen die nach der Kellermann'schen Methode erzielten Werthe erst recht falsch sein, da sie eben noch so sehr viel niedriger sind als die in der Asche erzielten. Wenn ich auf S. 368 „längere Vorsichtsmaassregeln" gegeben habe, so geschah dies nur, weil wohl der grösste Theil der Leser dieser Zeitschrift aus Medicinern besteht, die in der analytisch-chemischen Technik nicht so bewandert sein können, wie der Chemiker; in einer rein chemischen Zeitschrift hätte ich von der besonderen Betonung dieser „Vorsichtsmaassregeln" wahrscheinlich Abstand genommen.

IV.

„Nun hat Kellermann bei einigen trüben Urinen, um ein schnelleres klares Absetzen des Schwefelkohlenstoffs, der das Jod in Lösung enthält, zu ermöglichen, die Trübung mit aufgeschwemmtem Aluminiumhydroxyd niedergerissen, filtrirt und quantitativ ausgewaschen.

Herr Wesenberg hat auf Seite 371, 372, um die Methoden besser prüfen zu können, auch einmal Jodalkali angewandt, hat aber immer Aluminiumhydroxyd zugesetzt, manchmal erst gleich im Urin nach eigenartiger Methode Aluminiumhydroxyd dargestellt, dann wahrscheinlich den Niederschlag nicht ausgewaschen (es ist nicht erwähnt). Sodann hat Herr Wesenberg das Jod nicht, wie Kellermann, colorimetrisch, sondern irgend wie titrimetrisch bestimmt, trotzdem hält sich aber Herr Wesenberg für berechtigt, aus diesen so gefundenen Zahlen die Kellermann'sche Methode für ungenau oder ungenauer als die Anten'sche zu bezeichnen."

Dass Kellermann die Aluminiumhydroxydklärung nur „bei einigen trüben Urinen" angewendet hat, geht aus seiner Arbeit nicht hervor; im Gegentheil! sagt er doch (Bd. I. S. 687 unten und S. 688 oben): „Als ein Uebelstand zeigte sich die oft[1]) eintretende Trübung des Schwefelkohlenstoffs, welche die Vergleichung sehr erschwerte . . . Dagegen bewährte sich ein anderes Verfahren sehr gut, welches wir dann in der Folge stets[1]) anwandten". Die zu untersuchende Flüssigkeit wurde zu dem Zweck „mit etwa der gleichen Menge Aluminium-

1) Im Original nicht gesperrt gedruckt.

Digitized by Google

hydroxyd (zur Klärung) versetzt". Aluminiumhydroxyd ist nun aber keine Flüssigkeit (es giebt wohl ein colloidales Aluminiumhydroxyd, dasselbe ist aber so umständlich darzustellen, dass es Kellermann wohl kaum benutzt haben dürfte). Auf S. 371, 372 habe ich über vergleichende Versuche berichtet, die ich darüber anstellte, inwieweit durch die verschiedenen Arten von Aluminiumhydroxydanwendung Verluste an Jodkalium bedingt werden. Ich fand, dass es „gleichgültig ist, ob wir den Harn mit trocknem oder feuchtem Aluminiumhydroxyd, oder aber mit Aluminiumsulfat und Ammoniak von den Schleimstoffen etc. befreien; immer erhalten wir ein nicht unbedeutendes Minus an Jod." In dem Versuch I, der sich an Kellermann's nicht ganz klare Vorschrift anlehnt und in dem der Aluminiumniederschlag, wie ich auch erwähne, exact ausgewaschen wurde, habe ich von 20,9 mg J. (in Form von Jodkalium zugesetzt) nur 13,3 mg wiedergefunden, während Versuch 4, in dem verascht wurde, statt derselben Menge (20,9 mg) 20,3 mg wiederfinden liess. In den Versuchen 2, 3 und 5 derselben Reihe, welche ganz ähnlich grosse Verluste wie Versuch 1 ergaben, habe ich allerdings das Aluminiumhydroxyd im Harn selbst erzeugt durch Lösen von Aluminiumsulfat und nachträglichen Zusatz von Ammoniak; diese Methode kann wohl kaum als „eigenartig" bezeichnet werden, da es die gebräuchliche ist: zur Fällung sind nämlich die fixen Alkalien nicht geeignet, da sie bei einem Ueberschuss das gefällte Aluminiumhydroxyd wieder auflösen, welche Thatsache Herrn Dr. Krause wohl bekannt sein dürfte. In den letzt erwähnten Versuchen brauchte ich den Niederschlag auch garnicht auszuwaschen, da ich ja nur einen aliquoten Theil des Filtrates zur Jodbestimmung benutzte, ein Verfahren, welches in der analytischen Chemie ja so häufig Anwendung findet. Da der Raum, welchen der Aluminiumniederschlag einnimmt, bei der Volumbestimmung vor der Filtration von mir nicht berücksichtigt wurde — analoge Beispiele sind in der analytischen Chemie auch hierfür genügend vorhanden —, so habe ich sogar noch etwas zu Gunsten von Kellermann gearbeitet. Auf welche Weise schliesslich das Jod bestimmt wird, ob colorimetrisch, gewichtsanalytisch oder titrimetrisch, ist ganz gleichgültig, sofern nur ein exactes Verfahren benutzt wird. Weshalb ich von dem von Kellermann angewandten colorimetrischen Verfahren abgegangen bin, habe ich S. 369 deutlich angegeben: „Von der colorimetrischen Bestimmung nach Anten wurde Abstand genommen, nachdem sich verschiedentlich gezeigt hatte, dass der Harnfarbstoff zum Theil in den Schwefelkohlenstoff mit übergehen und so den colorimetrischen Vergleich erschweren oder gar unmöglich machen kann; zweifellos liess sich aber selbst dann erkennen, dass die Aschelösung mehr Jod enthielt, als die nicht veraschte Probe". Aus den letzten Worten ergiebt sich doch klar der Versuch der colorimetrischen Bestimmung. Im Uebrigen habe ich die Jodtitration nicht „irgendwie" vorgenommen, sondern nach einer sehr exacten, in der bekannten und anerkannten „Anleitung zur quantitativen chemischen Analyse" von R. Fresenius, Bd. I. S. 482, angegebenen Methode, welche auch in andere analytische Lehrbücher. z. B. von Miller und Kiliani, übernommen ist; dieselbe habe ich in meiner ersten

Digitized by Google

Jothionpublication (Therapeut. Monatshefte. 1905. S. 199), auf welche ich in der strittigen Veröffentlichung verschiedentlich verweise, genau angegeben; das wiederholte Ausschütteln des Jods aus der nitrithaltigen sauren Lösung mit Schwefelkohlenstoff habe ich der Einfachheit halber in einem Scheidetrichter, statt der vorgeschriebenen Glasstöpselflasche, vorgenommen.

V.

„Gegen eine solche Art, die Arbeitsmethoden Anderer nachzuprüfen, muss auch an dieser Stelle energisch Front gemacht werden."

Gegen eine solche persönliche und ungerechtfertigte Art, die Publicationen Anderer anzugreifen, muss auch an dieser Stelle energisch Front gemacht werden. Die von Herrn Dr. M. Krause beliebte Tonart findet man in wissenschaftlichen Polemiken glücklicherweise nur ganz vereinzelt.

Digitized by Google

XII.

Ueber eine reflectorische Beziehung zwischen Lungenbewegung und Herzthätigkeit.[1])

Von

Dr. **H. Brat.**

(Hierzu Tafel VIII—IX.)

Die centrifugalen Herznerven können reflectorisch von allen möglichen centripetalen Nerven beeinflusst werden. Eine Verlangsamung des Herzschlages kann insbesondere durch Reizung des Splanchnicus (Goltzscher Klopfversuch), sowie durch Reizung des centralen Endes eines durchschnittenen Vagus bewirkt werden. Hiermit in Uebereinstimmung kann die Reizung des beim Kaninchen isolirt verlaufenden Nervus depressor an seinem centralen Ende ebenfalls eine Pulsverlangsamung hervorrufen. Von sensiblen Hautnerven mit gleichsinniger Wirkung ist vor allen Dingen der Trigeminus zu erwähnen.

Bezüglich der vom Respirationstractus ausgehenden Herzreflexe sind hier, wenn man von klinischen Beobachtungen absieht, vor allen Dingen folgende zwei physiologischen Thatsachen zu berücksichtigen: Legt man einen künstlichen, offenen Pneumothorax bei einem Versuchsthier an, so zeigt der Puls die Form des Vaguspulses. Diese Thatsache ist in neuerer Zeit durch die Nothwendigkeit, auf dem Gebiete der Lungenchirurgie die physiologischen Verhältnisse bei eröffnetem Thorax zu berücksichtigen, naturgemäss in den Vordergrund getreten.

Zweitens kommt für die Frage der vom Respirationstractus auslösbaren Herzreflexe die Möglichkeit der Einwirkung einer zur Dyspnoe resp. Asphyxie führenden Aenderung des Gasgehaltes der Lungen in Betracht.

Wie das Studium der Herzreflexe überhaupt, so haben auch die vom Respirationstractus auslösbaren Herzreflexe eine ausreichende Klarstellung noch nicht gefunden.

Die folgenden Untersuchungen sollen bezüglich des reflectorischen Einflusses der Athmung auf den Puls einen experimentellen Beitrag liefern. Angeregt wurden diese Untersuchungen durch Fragen, welche

---

1) Mit Zugrundelegung eines in der Physiologischen Gesellschaft im Mai 1906 gehaltenen Vortrages.

Digitized by Google

sich an das schon bezeichnete, practische Bedürfniss des Chirurgen anschlossen, eine Oeffnung des Thorax unter Verminderung der bisher bestehenden Gefahren vorzunehmen. Dieses Bedürfniss hat zum Bau einer Anzahl Apparate geführt. Es kann hier nicht die Absicht sein, auf diese Apparate näher einzugehen; nur das Princip des Ueberdruckverfahrens in seiner einfachsten Form muss zum Verständniss der folgenden Versuche erläutert werden. Im Uebrigen bedeuten die späteren Constructionen von Ueberdruckapparaten eine Rückkehr zu der im Folgenden gegebenen Beschreibung.

An eine Sauerstoffbombe schliesst sich mittelst eines Reductionsventiles eine Leitung, welche sich T-förmig theilt und einerseits zu einer in die Trachea eingelegten Canüle führt und andererseits mit dem dritten Ende des T-Rohres auf den Boden eines mit Wasser gefüllten Standgefässes geleitet wird. Die Wasserhöhe stellt den Gasdruck in dem System auf eine bestimmte Höhe ein; jedoch ist jedes Wasserventil ein verhältnissmässig träg reagirendes Ventil, und es kann daher in dem System ein nicht mit der Wasserhöhe übereinstimmender Druck herrschen, insbesondere wenn das Reductionsventil zu stark aufgeschraubt wird und die Sprengung der Wassersäule nicht genügend schnell vor sich gehen kann. Die Einschaltung eines Reservoirs oder elastischen Sparbeutels modificirt im Verlauf eines Versuches nur in geringem Grade die Druckverhältnisse, sodass eine solche mit Recht wegfallen konnte. Für die Versuchsanordnung schien es zweckmässig, in die Leitung einen Drei- resp. Vierwegehahn einzuschalten, wie er als Theilstück zu einem vom Verfasser angegebenen Apparate[1]) verwendet wird, welcher ermöglicht, bei der Stellung Einathmung continuirlich ein Gas in die Lungen strömen zu lassen, aber auch bei Unterbrechung des Versuchs, die Communication mit der Luft herzustellen.

Bei den Versuchen mittelst Ueberdruckverfahrens am Kaninchen, welchen ein einseitiger Pneumothorax angelegt war, kam es zunächst auf die physiologisch wie practisch wichtige Frage an, ob durch das Ueberdruckverfahren der bei Pneumothorax vorhandene Vaguspuls beseitigt werden und ein normaler Puls veranlasst werden kann. Dass die künstliche Athmung hierzu im Stande ist, muss als bewiesen gelten. Sauerbruch hat in seiner Arbeit[2]) zwei Curven veröffentlicht, aus welchen mit Sicherheit der Schluss gezogen werden kann, dass bei Pneumothorax die künstliche Athmung im Stande ist, die herabgesetzte Pulsfrequenz wieder zu beschleunigen. Ich habe in einer Reihe von Versuchen eine solche Annahme bestätigen können. Jedoch legt Sauerbruch einen grösseren Nachdruck auf die Aenderungen des Blutdruckes als auf diejenigen der Pulsform. Er gibt an, bei offenem Pneumothorax regelmässig eine Steigerung des Blutdruckes beobachtet zu haben, welche durch künstliche Athmung wieder beseitigt wird. Derartige

1) Die Stellung eines Sauerstoffathmungsapparates in der Therapie. Berl. klin. Wochenschrift. 1905. No. 17.

2) Zur Pathologie des Pneumothorax etc. Mittheilungen aus den Grenzgebieten. 1904.

Digitized by Google

regelmässige Differenzen konnte ich nicht nachweisen. Vielmehr stieg der Blutdruck unter Anwendung der künstlichen Athmung z. B. in der Curve 7 und 20, g, während er in den Versuchen 5 und 6 (vgl. Curve 6) etwas fiel, stets natürlich bei offenem Pneumothorax. Insbesondere konnte aber ein Steigen des Blutdruckes beim Auftreten des Pneumothoraxpulses nur selten und um weniges constatirt werden. Die Höhe des Blutdrucks blieb ungefähr dieselbe, eher sank dieselbe etwas bei längerer Versuchsdauer (vgl. reproducirte Curve 1a, 1b u. 20a, 20b).

Die frappanten Aenderungen in den Sauerbruch'schen Versuchen müssen entweder durch besondere Einflüsse oder durch die Methodik bei Feststellung des mittleren Blutdrucks veranlasst sein.

Bei Anwendung des Unterdruckverfahrens scheint nach einer vorliegenden Curve in der Arbeit Sauerbruch's der Pneumothoraxpuls beseitigt werden zu können. Freilich lassen die Angaben über die Anlegung der Thoraxwunde einigen Zweifel über die Beweiskraft dieses Versuchs aufkommen. Die Pleurahöhle wurde durch einen kleinen Schnitt im IV. Intercostalraum geöffnet. Wiederholt konnte ich nun beobachten, dass bei einer derartigen Eröffnung des Thorax die Lunge in Folge der Adhäsion der Pleurablätter nicht oder wenigstens nicht sofort collabirte, sodass trotz Eröffnung des Brustkorbes ein Vaguspuls sich nicht einstellte. Deswegen legte ich in meinen Versuchen stets unter Resection zweier Rippen eine breite Thoraxöffnung an. Die Pulscurven sind geschrieben mit dem Gad'schen Blutdruckschreiber. Die Athmungscurven sind mittels der Marey'schen Schreibkapsel aufgenommen. Bei selbständiger Athmung des Thieres giebt der absteigende Schenkel der Curve die Inspiration, bei künstlicher Athmung der aufsteigende Schenkel die Inspiration an. Eine Steigerung des Drucks innerhalb des Systems muss der Schreibhebel der Marey'schen Kapsel anzeigen. Allerdings ist dies dem Hebel nur möglich in seiner Abhängigkeit von einer elastischen Membran, deren Ausschlag je nach ihrem Dehnungszustand verschieden ist.

Nachdem im Vorstehenden die specielle Fragestellung geschehen, die Versuchsanordnung und Technik besprochen worden ist, sollen die Versuchsresultate zum grössten Theil an der Hand der in den Tafeln reproducirten Curven besprochen werden.

Der Curvenabschnitt a der Curve 1 zeigt in 10 Secunden eine normale Athemfrequenz von $14^1/_2$ Athemzügen. In derselben Zeit sind 32 Pulsschläge gezeichnet. Nach Anlegung des Pneumothorax (b) werden $14^1/_2$ Athemzüge gezählt und gleichzeitig 14 Pulsschläge; also ergiebt sich eine Herabsetzung der Pulsfrequenz um mehr als die Hälfte.

Die Aenderungen der Pulsfrequenz und der Athmung bei Erhöhung des Drucks im System lassen sich entsprechend den wiedergegebenen Curvenabschnitten a—g übersichtlich aus folgender Tabelle ersehen. (Die Athmungscurve, welche gradlinig ist, ist bei g in der Reproduction nicht wiedergegeben.)

Digitized by Google

Curve I.

10 Secunden.

	Athmung	Puls
a) Normal	$14^1/_2$	32
b) Pneumothorax	$14^1/_2$	14

Ueberdruck.

	Wasserhöhe		
c)	10	9	19
d)	16	7	21
e)	25	1—2	9
f)	8	8	26
g)	28	—	9

Aus der Curve und zahlenmässig aus der der Curve entsprechenden Tabelle geht hervor, dass mit der Erhöhung des Druckes die Athemzüge an Frequenz abnehmen. Wenn auch der Schreibhebel der Mareyschen Trommel nicht völlig die Excursion des Thorax resp. der Lungen wiedergeben kann, so kann doch in den Excursionen desselben ungefähr ein Maassstab für die Tiefe der Athembewegungen gesehen werden, zumal der Augenschein die Correspondenz der Athembewegung mit dem Hebelausschlag constatiren kann. Es ist auch von rein mechanischem Standpunkte durchaus begreiflich, dass bei erhöhtem Innendruck auf die Lungen die Inspiration nur eine geringere Ausdehnung der Lungen bewirken kann. Demnach wird man in dem Flacherwerden der Athmungscurve bei Erhöhung des Drucks, sowie in der Herabsetzung der Frequenz der einzelnen Intermissionen auf der Curve den Ausdruck einer gleichsinnigen Aenderung des Athmungsmodus erblicken müssen.

Unter Berücksichtigung dieser Momente zunächst, ergiebt sich, wie schon erwähnt, bei gleichbleibender Athemfrequenz eine beträchtliche Herabsetzung der Pulsfrequenz nach Anlegung des Pneumothorax. Andererseits sehen wir bei einer Wasserdruckhöhe von 10 resp. 16 cm ein beträchtliches Steigen der Pulszahl und eine Annäherung des Einzelpulses an die Norm. Bei einer Wasserdruckhöhe von 25 cm sind nur 1—2 Athemexcursionen andeutungsweise vorhanden, während der Puls eine Retardation bis auf 9 Pulse in 10 Secunden zeigt und vollständig wieder den Typus des Vaguspulses annimmt. Eine nochmalige Einstellung der Wasserhöhe auf 8 und 28 cm ergiebt ein entsprechendes Zurückgehen des Pulses von 26 auf 9 Pulse. Es zeigt sich also durch Ueberdruck zunächst eine Beschleunigung der Pulsfrequenz bei mittleren Druckhöhen im System und eine Verlangsamung des Pulses bei Druckhöhen, welche eine ausgiebige Lungenbewegung nicht mehr gestatten.

Die entsprechende Uebersicht über einen zweiten Versuch (bei Unterbrechung nach einzelnen Versuchsabschnitten) giebt folgende Tabelle:

Digitized by Google

Versuch 2.

10 Secunden.

	Athmung	Puls
Normal	18	41
Pneumothorax . . .	15	16

Ueberdruck.

Wasserhöhe		
8	8	13
16	$8^1/_2$	27
20	7	22
30	—	12

Der fortlaufend geschriebene Curvenabschnitt (Tab. I, 2) entspricht bezüglich der Aenderung des Athmungsmodus und des Pulses bei einer Steigerung der Wasserdruckhöhe von 8 auf 30 cm in allen Einzelheiten dem Versuche 1, sowie dem nur tabellarisch wiedergegebenen ersten Theil des Versuches 2.

Zwei weitere Versuche 3 und 4 unterschieden sich in ihren Resultaten nicht wesentlich von den Versuchen 1 und 2 — nur in der Form der Athmungscurve zeigte sich insofern eine Differenz, als in Folge einer durch eine Klemmschraube verengten Zutrittsöffnung zur Schreibkapsel schon bei 16 cm Druckhöhe in einem Versuche die Athmungsexcursionen auf der Curve fast völlig verschwanden und in dem zweiten sich der Durchtritt der Sauerstoffblasen durch die Wassersäule als vibrirende Bewegung markirte. Im Uebrigen gestattet ein Vergleich der Athmungscurven in der Norm und bei Pneumothorax keineswegs die Annahme einer Frequenzvermehrung der Athemzüge nach Anlegung eines Pneumothorax. In den Versuchen 1 und 2 blieb die Athemfrequenz annähernd dieselbe, obwohl natürlich zu Beginn gleich nach Anlegung des Pneumothorax eine gewisse Beschleunigung eintreten kann.

In zwei weiteren Versuchen, 10 und 13, wurde eine Verlangsamung der Athemfrequenz nach Anlegung des Pneumothorax constatirt. Vielleicht erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass durch Eröffnung des Thorax die Athemfrequenz verlangsamt werden dürfte, obwohl selbstverständlich accidentelle Momente (unruhige Thiere) eine Beschleunigung gegenüber der Norm bewirken können.

Durch obige Versuche schien bewiesen, dass bei Wasserdruckhöhen, bei welchen eine erhebliche Excursion der Lungen noch stattfindet, der Puls sich der Norm nähern kann, dass dagegen bei Ausdehnung der Lungen, in Folge deren eine Athmungsexcursion schwer oder kaum mehr möglich ist, der Puls den Typus des Vaguspulses wie bei nicht compensirtem Pneumothorax beibehält.

Es liegt natürlich nahe, zum Vergleich den Einfluss heranzuziehen, welchen erhöhter Druck während der Inspiration bei künstlicher Athmung auf den Puls besitzt. Wie ich in einer früheren Arbeit schon

Digitized by Google

betont habe[1]). kommen für die respiratorischen Druckschwankungen bei Anwendung eines zweckmässigen Apparates zur künstlichen Athmung andere Factoren nicht nennenswerth zur Geltung als bei der natürlichen Athmung, das heisst, es kommen hauptsächlich nur die Aenderungen des negativen Drucks in dem Pleuraraum in Betracht. Allerdings ist hierbei die Möglichkeit einer individuellen Anpassung des Apparates angenommen. Die Verschiedenheit der Annahmen über die Wirkung der Waldenburg'schen pneumatischen Therapie und der künstlichen Athmung findet ihre Erklärung durch eine nicht genügende Anpassungsfähigkeit der Apparate an den einzelnen Organismus. Bei einer solchen kann, wie aus den Curven 6 und 7 mit Deutlichkeit hervorgeht, Blutdruck und Pulsform durchaus normale Höhe und Beschaffenheit haben (Curve 6: 1. Abschnitt künstl. Athmung bei Pneumothorax, 2. Abschnitt Pneumothorax); im Gegentheil kann in einer der activen Vertiefung der Athmung entsprechenden Weise der Blutdruck (Curve 7) steigen. Anders jedoch liegen die Verhältnisse bei zu starkem Zufluss von Athmungsgasen während der Inspiration. In Folge desselben findet eine Compression der Lungencapillaren statt, welche einen verminderten Zufluss von Blut zum Herzen und damit zum Körperkreislauf aus den Körpervenen veranlasst, so dass eine venöse Stase gleichzeitig mit einer zu geringen Füllung des arteriellen Systems stattfindet. Der Blutdruck sinkt und die Pulse werden kleiner während einer unter zu starkem Druck stattfindenden Inspiration, Erscheinungen, welche auf der Höhe derselben einsetzen und über den grösseren Theil des absteigenden Exspirationsschenkels der Curve bestehen bleiben (Curve 5).

Diese Athmungsschwankungen stehen in directem Gegensatz zu den natürlich vorkommenden Blutdruckschwankungen der Pulscurve, bei welchen während der Inspiration eine Erhöhung des Druckes stattfindet und deren Analogon vorliegt bei zweckmässiger Einstellung eines Apparates zur künstlichen Athmung resp. zur Anwendung der activen pneumatischen Methode.

Die bei erhöhtem Druck während der Inspiration erzeugte Aenderung des Pulses, welche darin besteht, dass die Pulse kleiner werden, war die Erscheinung, welche auch bei erhöhtem Ueberdruck erwartet werden musste. Um so überraschender waren die ersten dieser Erwartung widersprechenden Beobachtungen, welche ich schon in einer früheren Arbeit verwerthet habe. Die damals in einer grossen Anzahl von Versuchen gewonnenen Resultate fanden auch in den vorliegenden Versuchsreihen 1—20 durchaus ihre Bestätigung — aber in einigen Versuchen zeigte sich dennoch, dass unter Umständen der rein mechanische Effect des Druckes doch den Vorrang vor der reflectorischen Einwirkung auf das Herz gewinnen kann. Zum Beispiel wurde im Versuch 3 trotz ausgeprägter Pulsverlangsamung bei 24 cm Wasserdruckhöhe ein Kleinerwerden des Pulses constatirt. Mehr noch trat das Kleinerwerden des Pulses bei geringerer Pulsverlangsamung im Versuch 7 bei 24 cm Wasserdruckhöhe hervor (Curvenabschnitt 7 giebt diesen Theil des Versuches nicht wieder).

1) l. c.

Digitized by Google

10 Secunden.

	Wasserhöhe	Pulsfrequenz
Ueberdruck	8	31
	24	23

In noch deutlicher-charakteristischer Weise tritt die Erniedrigung der Pulserhebung in der Theilcurve 8 bei einer bis zu 32 cm ansteigenden Wasserhöhe hervor.

Natürlich rührt das Kleinerwerden der Pulse in gleicher Weise wie bei unzweckmässiger künstlicher Athmung daher, dass die Compression der Lungencapillaren den Zutritt des venösen Blutes zum Herzen hemmt und hierdurch das linke Herz, sowie die Körperarterien mit zu wenig Blut gespeist werden. Die geringe Füllung des linken Ventrikels kann das Herz veranlassen, seinen ursprünglichen Rhythmus beizubehalten. Der horror vacui des Herzens wird den vom Respirationstractus ausgelösten Vagusreflex übercompensiren und seine Grundfrequenz zur Geltung bringen. Dass in diesen Fällen eine starke Dicrotie (s. Curve 8) des Pulses stattfindet, dürfte durch eine ungenügende Füllung des Gefässsystems veranlasst sein. Auf diese Weise erklärt sich der Fortfall des Vaguspulses und das Auftreten eines frequenten, stark dicroten Pulses.

Die Erklärung für die eben skizzirten Ausnahmen von der Regel können in individuellen Eigenthümlichkeiten oder in unzweckmässiger Apparatur liegen.

Wie aus den angeführten Versuchen 3, 7, 20 hervorgeht, fiel bei verhältnissmässig hohem Druck die gesetzmässige Retardation des Pulses aus (im Versuch 7 geschah dies bei 32 cm Wasserhöhe, während bei 24 cm Wasserhöhe die Retardation noch erheblich war). Es ist klar, dass z. B. nach erheblichen Blutverlusten das Capillarnetz in den Lungen einer Compression weniger Widerstand leisten kann, als bei normalem Blutgehalt. Ein derartiger Fall war im Versuch 8 gegeben.

Die Unzweckmässigkeit der Apparatur wurde als Ursache eruirt als zwischen der ersten Versuchsreihe und den hier mitgetheilten Experimenten ein nicht genügend fein und scharf ansprechendes Reductionsventil die Resultate beeinflusste. Der Druck in dem durch die Versuchsanordnung gegebenen System ist nicht allein von der Höhe der Wassersäule abhängig, sondern auch von der durch das Reductionsventil abhängigen Ausflussgeschwindigkeit des Sauerstoffstromes, so dass trotz frequenten Durchströmens durch ein verhältnissmässig träges Wasserventil der erstrebte Druck bei Weitem überschritten werden kann.

Bei rite ausgeführten Versuchen an gesunden Thieren unter Vermeidung von Versuchsfehlern hat sich die Gesetzmässigkeit der geschilderten Erscheinungen ergeben, dass der pathologische Puls bei Pneumothorax durch Aufblasen der Lunge mittels eines zur Athmung geeigneten Gases so lange zur Norm oder ungefähr zur Norm zurückkehrt als eine ausreichende Excursion der Lungen der Versuchsthiere noch möglich ist, und dass, für den Fall eine ausreichende

Digitized by Google

Excursion nicht mehr möglich ist, der Puls wieder die Form des Vaguspulses annimmt.

Dieses Ergebniss rechtfertigt noch nicht die Annahme, dass die Ursache für den reflectorischen Einfluss der Lungenbewegung auf das Herz in dem mechanischen Moment der Bewegung liegt. Eine solche Annahme konnte nur erwiesen werden, wenn es gelang zu beweisen, dass nicht der durch Aenderung der Athemmechanik beeinflusste Chemismus der Athmung die Ursache der Herzbeeinflussung sein kann.

Eine ausreichende Ventilation findet ebenso wenig bei Collaps einer Lunge, wie bei einer zu starken Blähung beider Lungen statt. In beiden Fällen wird ein grosser Theil der respiratorischen Fläche ausser Thätigkeit gesetzt.

Von den zwei Grundfragen, welche man bei Störungen des Chemismus der Athmung, bei Dyspnoe, aufzuwerfen hat, konnte die eine, ob Sauerstoffmangel die Erscheinungen hervorrufen könne, von vornherein verneint werden: durch die Versuchsanordnung ist eine derartige Luxuszufuhr von O_2 geschaffen, dass von einem Mangel an O_2 überhaupt nicht die Rede sein kann.

Die zweite Grundfrage dagegen, ob Kohlensäureüberladung einen derartigen Effect bewirken könne, musste einer eingehenden Prüfung unterzogen werden. Die Untersuchungen von Mares[1]) sprechen zwar gegen eine solche Annahme. Mares wies nach, dass zwar O-Mangel, keineswegs CO_2-Ueberladung einen Vagusreiz bewirken kann. Da nun O_2-Mangel, wie schon erwähnt, nicht in Betracht kam, CO_2-Ueberladung die Erscheinungen nicht bewirken konnte, war ich berechtigt, schon in einer früheren Arbeit[2]) als das Neue und Wesentliche in meinen Beobachtungen die Auslösung des Herzvagusreizes in dem mechanischen Momente zu erblicken, das in dem Ausfall normaler Athemexcursionen liegt. Jedoch schien mir zu einem einwandsfreien Beweise dieses merkwürdigen Herzreflexes erforderlich, die Versuchsanordnung dahin zu ändern, dass ich statt eines zur Respiration geeigneten Gases, wie insbesondere O_2, Kohlensäure anwendete.

Blieb die Gesetzmässigkeit des Herzvagusreizes bei Anwendung von CO_2 zur Aufblähung der Lungen bestehen, dann war einwandsfrei bewiesen, dass der durch unzureichende Ventilation veränderte Chemismus der Athmung die vorliegenden Aenderungen der Herzthätigkeit nicht bewirken konnte.

Konnte durch CO_2-Anhäufung eine Pulsverlangsamung bewirkt werden, so war zu erwarten, dass der Vaguspuls bei Pneumothorax durch Zufuhr von CO_2 nicht allein bestehen blieb, sondern eher sich noch mehr in seiner charakteristischen Form ausprägte.

Aber ein derartiges Verhalten konnte keineswegs constatirt werden; vielmehr wurde bei mittlerer Aufblähung der Lunge durch CO_2 in gleicher Weise wie durch O_2 die Pulsverlangsamung vermindert,

1) Pflüger's Archiv. 1902.
2) l. c.

Digitized by Google

und bei starker Aufblähung trat wiederum der ausgeprägte Vaguspuls auf.

Natürlich mussten die Versuche, von denen zwei durch die Curvenabschnitte 10 und 11 illustrirt sind, schnell angestellt und beendet werden, weil die Erscheinungen nicht durch eine bedrohliche Kohlensäurewirkung complicirt werden durften (vgl. Versuch 15).

Mit diesen Resultaten muss ohne Zweifel die Annahme einer chemischen Ursache für die beobachtete Thatsache fallen, — nicht die Folgen einer mangelhaften Bewegung der Lungen — die unzureichende Ventilation löst den Vaguspuls aus, sondern die verminderte Bewegung der Lungen selbst, nicht durch Verstärkung der Ventilation, sondern durch die Bewegung der Lungen an und für sich wird der Vaguspuls bei Pneumothorax beseitigt.

Als ich seiner Zeit dieses Ergebniss Herrn Geheimrath Zuntz mittheilte, rieth derselbe mir, noch Controlversuche mit künstlicher Athmung bei Anwendung von CO_2 anzustellen. Indem ich diesem Rathe folgte, erfuhr das experimentelle Material eine zweckmässige Abrundung.

Für den Fall Kohlensäureüberladung einen Reiz des Herzvagus auszulösen im Stande wäre, hätte man natürlich auch bei der künstlichen Athmung eine Pulsverlangsamung erwarten müssen. Es trat aber in genau gleicher Weise in den Versuchen 13, 14, 15 cf. Curve 13 u. 15 wie bei der künstlichen Athmung mit Sauerstoff eine Beschleunigung des Pulses auf. Wie durch alle mit CO_2 angestellten Versuche wurde besonders durch den Versuch 15, in welchem in extremster Weise die Kohlensäurewirkung zu einem kleinen und frequenten Puls führte, selbst im ungünstigsten Falle die Angabe von Mares bestätigt, dass durch Kohlensäureüberladung kein Vagusreiz ausgelöst werden kann.

Diese zuletzt erwähnten Versuche bilden gewissermaassen die Probe auf das Exempel, dass das mechanische Moment, welches in dem Ausfall der Lungenbewegung liegt, zur Pulsverlangsamung führt.

So bemerkenswerth auch die besondere und eigenartige Beziehung zwischen Lungenbewegung und Herzthätigkeit ist, sie tritt um Bedeutendes gegenüber der neuen biologisch bisher nicht bekannten Thatsache zurück, dass der Ausfall einer normalen Bewegung, welche allerdings von vitalster Bedeutung ist, primär zu einem Reflex führt.

Die Reflexbahn kann sowohl centripetal wie centrifugal nur im Vagus verlaufen. Die centripetalen Lungenfasern des Vagus haben für die den Athmungsmechanismus beeinflussenden Reflexe die hervorragendste Wichtigkeit: Das Hering-Breuer'sche Gesetz von der Selbststeuerung der Athmung setzt voraus, dass die Volumschwankungen der Lungen die peripheren Endigungen der centripetalen Lungenfasern der Vagi erregen. Die hier mitgetheilte biologische gesetzmässige Beziehung zwischen Athmung und Puls stellt mit dem Hering-Breuer'schen Gesetz insofern eine frappirende Analogie dar, als das mechanische Moment, welches in der Lungenbewegung liegt, die Selbststeuerung der Athmung bewirkt, während die hier festgestellte Erscheinung nach der negativen Seite darin besteht, dass der Ausfall der normalen Athembewegung die Herzthätig-

Digitized by Google

keit steuert. In eine Erörterung der teleologischen Bedeutung dieser Steuerung des Herzens einzutreten, würde zur Zeit vielleicht zu sehr in das Gebiet der Hypothesen führen. Aber dass nicht etwa Aenderungen der Blutvertheilung den Herzschlag modificiren, sondern, dass in der That die centrifugalen Bahnen dieses Herzreflexes im Vagus verlaufen, lässt sich mit Bestimmtheit nachweisen, indem man beiderseits den Vagus durchschneidet. In einem Versuch (16), in welchem die künstliche Athmung und das Ueberdruckverfahren mittelst O_2 vorgenommen wurde, betrug die Frequenz 32 resp. 33 Pulsschläge in 15 Secunden, wie bei Pneumothorax nach Durchschneidung der Vagi.

Die Curve 18 zeigt, wie auch bei Aufblähung der Lungen durch CO_2 nach Vagusdurchschneidung die Pulsfrequenz gleich bleibt. Die Curve 20 giebt endlich einen ganzen Versuch, in dem unter Anwendung von O_2 alle beobachteten Thatsachen an demselben Versuchsthier zum Ausdruck gekommen sind, sowohl beim Anlegen des Pneumothorax, wie beim Ueberdruckverfahren, als auch bei der künstlichen Athmung und ferner bei denselben Massnahmen nach Durchschneidung der Vagi.

Folgende tabellarische Uebersicht mit den auf die einzelnen Curvenabschnitte sich beziehenden Bezeichnungen giebt das Resultat des Versuches.

In 7 Secunden.

		Puls	Athmung
a)	Normal	32	6
b)	Pneumothorax	8	5
c)	Ueberdruckverfahren 8 cm	14	5
d)	„ 16 „	26	5
e)	„ 28 „	15	—
f)	Pneumothorax	9	4
g)	Künstliche Athmung . . .	15	4
h)	Vagusdurchschneidung . .	22	4
i)	Ueberdruckverfahren 8 cm	22	—
k)	„ 16 „	24	—
l)	„ 28 „	26	—

Wenn nun zum Schluss die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf die Klinik beleuchtet werden dürfen, so muss in erster Linie betont werden, wie individuell verschieden sich die Versuchsthiere bezüglich des Druckes verhalten, welcher den Puls zur Norm zurückbringt. Das Optimum der Ausdehnung liegt mitunter bei 8 cm (wie bei Versuch 3 u. 5), in anderen Fällen (wie bei Versuch 1, 2 und bei 20) bei 16 cm Wasserdruckhöhe.

Eine bestimmte Angabe der Druckhöhe, welche der **sogenannten** physiologischen Druckdifferenz entspricht — eine schon in Folge der Athmungsphasen nicht constante Grösse, — ein Schema lässt sich in praxi schon für gesunde Individuen nicht aufstellen, geschweige denn für kranke Individuen, deren Muskelkraft zur Bewegung des Thorax oft geschwächt ist, deren Athmungscentrum vielleicht weniger erregbar ist — zumal in der Narkose.

Wird der Druck über das Optimum hinaus gesteigert, so

Digitized by Google

tritt wieder der Vaguspuls auf — der schliesslich nach meinen Versuchen unter continuirlichem Herabgehen der Pulsfrequenz und der Pulshöhe zum Herzstillstand führt!

Durch Controle des Pulses kann man natürlich das Optimum der Lungenausdehnung feststellen; aber die für die Pulsbeschaffenheit in Betracht kommenden Factoren können sich während einer grossen Operation mannigfach ändern — es dürfte bei den möglichen Zufällen unendlich schwer zu erkennen sein, ob eine Aenderung des Druckes erforderlich ist, um so mehr als complicirte Apparaturen die Sicherheit und Zuverlässigkeit des Urtheils nicht fördern werden.

Das zweite Resultat der vorliegenden Arbeit welches mir von practischer Wichtigkeit zu sein scheint, bezieht sich auf die Pathologie des Pneumothorax; neben den alten Erklärungen für die Gefahr desselben, wie Ausfall der Athmungsfähigkeit der kranken Lunge, Verdrängung des Mediastinums, Knickung der Gefässe, wird man nunmehr auf die Schädigung des Herzens greifen können, wie sie nach den vorliegenden Ergebnissen durch den Ausfall der Bewegung einer Lungenhälfte bedingt sind.

Nach Garrè bestehen die Gefahren des Pneumothorax in Dyspnoe und Herzcollaps. Die Dyspnoe ist der Ausdruck des gestörten Chemismus der Athmung, für den Herzcollaps dürfte aber als wesentlichste Ursache die festgestellte Beziehung zwischen Ausfall der Lungenbewegung und Herzvagusreiz in Betracht kommen.

Auch auf andere pathologische Zustände am Menschen, bei welchen Druckänderungen in den Lungen resp. Ausdehnung derselben stattfinden, dürfte durch die vorliegende Arbeit einiges Licht verbreitet werden: jedoch fallen derartige Beobachtungen naturgemäss dem Kliniker zu.

Digitized by Google

XIII.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag.

Ueber atypische Grössenverhältnisse der Extrasystole am Säugethierherzen.

Von

Dr. J. Rihl.
Assistenten des Institutes.

(Hierzu Tafel X—XIII.)

Einleitung.

Bei den zahlreichen Versuchen am Säugethierherzen, die im Laufe der letzten Jahre im Institute angestellt und bei denen stets die Thätigkeit der Vorhöfe und der Kammern graphisch aufgenommen wurde, konnte man gelegentlich die Beobachtung machen, dass es zu einer Vergrösserung der Extrasystole kam, d. h. dass der Gipfelpunkt einer Kammerextrasystole höher lag, als die Gipfelpunkte der vorangehenden und nachfolgenden normalen Kammersystolen.

Diese gelegentlichen Befunde mussten als sehr bemerkenswerth erscheinen, da die Vergrösserung einer vorzeitigen Systole als eine Ausnahme von der Regel auffiel, dass eine Contraction des Herzmuskels um so grösser wird, je grösser die Pause nach der vorhergehenden Contraction ist.

Es wurde daher das reiche Curvenmaterial des Instituts auf diese Befunde hin genau durchgesehen und es ergab sich, dass man zwei verschiedene Typen von Vergrösserung der Kammerextrasystole zu unterscheiden hat:

1. Die Extrasystole ist nur insofern vergrössert, als sie sich der vorangehenden normalen Systole superponirt[1]). Der aufsteigende Schenkel der Extrasystole ist kürzer als der der Normalsystole; der Gipfelpunkt

1) Wenn man den Ausdruck Superposition in seinem weitesten Sinne fasst, so hat man in allen jenen Fällen, in denen eine Contraction auftritt, ehe noch die vorhergehende abgelaufen ist, von Superposition zu sprechen. Hier sowie überall im folgenden soll nur dann von Superposition gesprochen werden, wenn bei einer noch vor Ablauf der vorhergehenden Contraction auftretenden Systole eine Verstärkung der Verkürzung des Herzmuskels gegenüber der vorangehenden Contraction auftritt, wie dies bei Superpositionen am Skeletmuskel der Fall zu sein pflegt.

Digitized by Google

der Extrasystole kommt in Folge der Superposition höher zu liegen, als der der Normalsystole.

2. Die Extrasystole ist an und für sich vergrössert; der aufsteigende Schenkel der Extrasystole ist höher als der einer Normalsystole.

Auf beide Formen der Vergrösserung der Extrasystole hat Herr Prof. H. E. Hering bereits hingewiesen. Eine Vergrösserung der Extrasystole durch Superposition beschreibt er bei einem künstlich wiederbelebten menschlichen Herzen[1]).

„Unter Umständen (einmal nach Injection von $CaCl_2$) traten die ventriculären Extrasystolen so frühzeitig nach der refractären Phase der vorausgehenden Systole auf, dass es zu Superpositionen der Systolen kam."

Von abnorm grossen Extrasystolen, bei denen Superposition nicht in Betracht kommt, spricht H. E. Hering in seiner Mittheilung: „Experimentelle Untersuchungen über Herzunregelmässigkeiten an Affen"; er schreibt auf S. 526[2]):

„In Fig. 2 sehen wir zwei auch abnorm grosse Extrasystolen der Kammer" und fügt in der Anmerkung hinzu:

„Schon in der Mittheilung vom Jahre 1900 (Pflüger's Archiv, Bd. 82, S. 1) habe ich vergrösserte Extrasystolen der Kammer in Fig. IX von Kaninchenherzen abgebildet, welche auch bei dyspnoischer centraler Vagusreizung aufgetreten waren. Dabei sei erwähnt, dass ich solche vergrösserte Extrasystolen der Kammer auch bei Muscarinvergiftung beobachtet habe."

Ausser Hering hat bisher, soviel uns bekannt ist, noch niemand auf diese Erscheinung am Säugethierherzen hingewiesen.

Langendorff[3]) veröffentlicht zwar in seiner Mittheilung „Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen" eine Curve von einem stark abgekühlten Katzenherzen, an der man Superposition vorzeitiger Kammersystolen sehen kann, spricht jedoch hierbei nur von tetanoiden Contractionen.

Curven, welche die Erscheinung der Vergrösserung der Kammerextrasystole zeigen, sind schon in einer Reihe von Mittheilungen, die aus dem Hering'schen Institut hervorgingen, veröffentlicht, ohne dass in denselben auf die Erscheinung eingegangen wurde. Ich verweise auf folgende Curven:

H. E. Hering, Nachweis der Automatie der mit den Vorhöfen oder Vorhofresten in Verbindung stehenden Kammern bezw. Verbindungsfasern des Säugethierherzens durch Auslösung ventriculärer Extrasystolen. Taf. IV. Fig 11 (a—e). Pflüger's Archiv. Bd. 107. S. 108. 1905.

H. E. Hering, Nachweis, dass das His'sche Uebergangsbündel Vorhof und Kammer des Säugethierherzens functionell verbindet. Taf. IV. Fig. 6 u. 7. Pflüger's Archiv. Bd. 108. S. 267. 1905.

---

1) H. E. Hering, Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. XXII. S. 205. Wiesbaden. 1905.

2) Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. 2. Bd. 1906.

3) Pflüger's Archiv. Bd. 61. S. 316. 1895. S. auch Danilewsky, Ueber tetanische Contraction des Herzens des Warmblüters bei elektrischer Reizung. Pflüger's Archiv. Bd. 109. S. 596. 1905.

Digitized by Google

Rihl, Experimentelle Analyse des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des Säugethierherzens. Taf. I. Fig. 3. Taf. III. Fig. 12. Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. Bd. 1. S. 43. 1905.

Rihl, Zur Erklärung der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole des Säugethierherzens. Taf. I. Fig. 1. Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. Bd. 3. S. 1. 1906.

Pletnew, Ueber das Verhalten der Anspruchsfähigkeit des unter Digitaliseinfluss stehenden Säugethierherzens. Taf. Xa. Fig. 4. Taf. XI. Fig. 6, 7, 9. Taf. XIa. Fig. 11, 12, 13. Taf. XII. Fig. 14, 15, 16. Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. Bd. 1. S. 80. 1905.

Ueber die beiden Formen von Vergrösserung der Extrasystole.

A. Vergrösserung der Extrasystole durch Superposition.

Die Herzen, an deren Kammern es beim Auftreten von Extrasystolen zu Superposition derselben kam, zeigten ein verschiedenes Verhalten hinsichtlich der Beziehung der Superposition zum Grade der Vorzeitigkeit der Extrasystole.

Bei den einen Herzen kam es nur dann zu einer Superposition, wenn die Extrasystolen sehr vorzeitig waren: die superponirte Extrasystole war dabei um so grösser, je vorzeitiger die Extrasystole war; hatte sich die Vorzeitigkeit bis zu einem gewissen Grade verringert, kam es überhaupt nicht mehr zur Superposition.

Alle Fälle, die dieses eben beschriebene Verhalten zeigten, betrafen nach Langendorff isolirte, mit Ringer'scher Flüssigkeit durchströmte Herzen.

Fig. 1 a u. b geben die Vorhof- und Kammercurven eines nach der Langendorff'schen Methode isolirten, mit Ringer'scher Flüssigkeit durchströmten Hundeherzens wieder. Die beiden Figuren sind unmittelbar hintereinander aufgenommen. Die Extrasystolen sind durch Einzelinductionsschläge auf den Vorhof bei RA $10^1/_2$ ausgelöst. Man sieht, dass es an der Kammer nur bei den sehr vorzeitigen Extrasystolen e_2 und e_3 in Fig. 1b zur Superposition kommt; die minder vorzeitige Extrasystole e_1 in Fig. 1a ist nicht superponirt. Ferner sieht man, dass der Gipfel der etwas vorzeitigeren Extrasystole e_2 etwas höher zu liegen kommt, als der Gipfel der etwas minder vorzeitigen Extrasystole e_3.

Auch in Fig. 2, welche die Kammercurve des nämlichen Hundeherzens zeigt, sieht man, dass es nur bei größeren Vorzeitigkeiten zur Superposition kommt. In Fig. 2 ist besonders bemerkenswerth, dass die Extrasystolen so vorzeitig sind, dass sie sich auf dem Gipfelpunkt der vorangehenden Systole aufsetzen.

Die Beziehung der Höhe der superponirten Extrasystole zum Grade ihrer Vorzeitigkeit geht auch sehr deutlich aus einer Curvenreihe hervor, welche Hering in seiner Mittheilung: „Nachweis der Automatie der mit den Vorhöfen oder Vorhofresten in Verbindung stehenden Kammern bzw. Verbindungsfasern des Säugethierherzens durch Auslösung ventriculärer Extrasystolen" in Fig. 11 auf Taf. IV abbildet. Auf die automatisch schlagenden Kammern eines künstlich durchströmten Kaninchenherzens

Digitized by Google

wurden bei RA 10 Einzelinductionsschläge applicirt. Je vorzeitiger der Reiz fiel, desto höher ist die superponirte Systole. In der Curve e, welche die am wenigsten vorzeitige Extrasystole darstellt, ist diese kaum merklich höher als die vorangehende Normalsystole.

Fig. 3 stellt die Kammercurve eines künstlich durchströmten Katzenherzens dar. Die Kammern schlugen automatisch; die Vorhöfe standen still. Die Extrasystolen sind durch Einzelinductionsschläge auf die Kammer bei RA 8 ausgelöst. Die vorzeitigere Extrasystole e_2 ist höher als die minder vorzeitige Extrasystole e_1.

Aus den hier besprochenen Curven geht gleichzeitig hervor, dass wir das hier beschriebene Verhalten superponirter Extrasystolen an allen unseren gewöhnlichen Versuchsthieren zu beobachten Gelegenheit hatten: an Hunden, Katzen und Kaninchen.

Bei anderen Herzen kam es zu einer Superposition der Kammersystole nur dann, wenn die Vorzeitigkeit der Extrasystole keine allzu grosse war.

Alle Fälle mit diesem Verhalten kamen an natürlich durchströmten, nicht isolirten oder nach Hering isolirten Herzen zur Beobachtung.

Fig. 4 zeigt die Vorhof-, Kammer- und Arterienpulscurve eines Kaninchenherzens, das nach der Hering'schen Methode isolirt war, Fig. 5 die Kammercurve eines anderen Kaninchenherzens, das nach der gleichen Methode präparirt war. An beiden Herzen wurden Kammerextrasystolen durch Application von Einzelinductionsschlägen auf die Kammern hervorgerufen, in Fig. 4 bei RA $12^1/_2$, in Fig. 5 bei RA $11^1/_2$. Man sieht, dass es hier nur bei den minder vorzeitigen Extrasystolen e_2 in Fig. 4, e_1 in Fig. 5 zu Superposition kommt, nicht aber bei den vorzeitigen Extrasystolen e_1 in Fig. 4 und e_3 in Fig. 5.

Kam es bei den Herzen, die bezüglich der Superposition der Extrasystole das eben beschriebene Verhalten zeigten, zu Extrasystolen von geringerer Vorzeitigkeit, so trat eine Vergrösserung der Extrasystole auf, abgesehen von einer Superposition: so ist in Fig. 5 die Extrasystole e_2 an und für sich vergrössert.

Auch dieses Verhalten wurde bei verschiedenen Arten von Versuchsthieren, Kaninchen, Hunden und Affen beobachtet.

B. Vergrösserung der Extrasystole an und für sich.

Die Beobachtung, dass eine Extrasystole, ganz abgesehen davon, ob sie sich der vorangehenden Systole superponirt oder nicht, vergrössert sein kann, konnte man sowohl am künstlich, wie am natürlich durchströmten Herzen machen.

Fig. 6a u. b, welche unmittelbar hintereinander aufgenommen wurden, zeigt die Curve der automatisch schlagenden Kammern eines Hundeherzens. Die Extrasystolen sind durch Einzelinductionsschläge bei RA 10 hervorgerufen: sie sind, obgleich sie vom gleichen Niveau anheben wie die vorangehende Normalsystole, grösser als diese. In Fig. 6b wurden zwei Extrareize hintereinander gesetzt: die zweite Extrasystole ist noch grösser als die erste, eine Erscheinung, auf deren Besprechung wir noch zurückkommen.

Digitized by Google

Fig. 7a u. b stammt gleichfalls von einem mit Ringer'scher Flüssigkeit durchströmten Hundeherzen. Vorhof und Kammer schlagen nach Durchtrennung des Uebergangbündels dissociirt. Die durch Einzelinductionsschläge hervorgerufenen Extrasystolen sind durchwegs vergrössert, unabhängig von einer Superposition.

Fig. 8—12 betreffen natürlich durchströmte Herzen.

Fig. 8 stellt Vorhof-, Kammer-, Arterien- und Venenpulscurve eines Hundes dar: die Extrasystole e_1 ist deutlich vergrössert.

Fig. 9a u. b stammt von einem Affen. Es wurde die Vorhof- und Kammerthätigkeit sowie der Carotispuls verzeichnet.

Die Extrasystolen in Fig. 9a sind durch Einzelinductionsschläge auf die Kammer bei RA 10, die Extrasystolen in Fig. 9b durch mechanische Hohlvenenreizung ausgelöst. Die an der Kammer auftretenden Extrasystolen sind grösser als die normalen Kammersystolen.

In den weitaus meisten Fällen, in denen es am natürlich durchströmten Herzen zu einer Vergrösserung der Extrasystole unabhängig von Superposition kam, konnte man folgendes Verhalten der Extrasystole bei verschiedener Vorzeitigkeit sehen:

War die Vorzeitigkeit der Extrasystole sehr gross, so zeigte die Extrasystole kein abnormes Verhalten, es kam zu keiner Superposition. War die Vorzeitigkeit der Extrasystole etwas geringer, so superponirte sie sich der vorangehenden Normalsystole, wobei der aufsteigende Schenkel der Curve der Extrasystole erheblich kürzer war als der aufsteigende Schenkel der Curve der Normalsystole. Je geringer die Vorzeitigkeit der Extrasystole wurde, in einem je weiteren Stadium der Diastole die Extrasystole auftrat, desto höher wurde der aufsteigende Schenkel der Extrasystole, bis bei einem gewissen niederen Grade der Vorzeitigkeit der aufsteigende Schenkel der Extrasystole höher wurde als der aufsteigende Schenkel der Normalsystole, es also zu einer Vergrösserung unabhängig von einer Superposition kam.

Reize, welche gegen Ende der Diastole fielen, pflegten in jenen Fällen, in denen es überhaupt zu einer von Superposition unabhängigen Vergrösserung der Extrasystole kam, stets derart vergrösserte Extrasystolen auszulösen.

Als Beleg für das eben geschilderte Verhalten sei nochmals auf Fig. 5 verwiesen.

Wir sehen drei Extrasystolen von verschiedener Vorzeitigkeit. Die vorzeitigste von diesen Extrasystolen e_3 zeigt ein normales Verhalten, keine Superposition: die minder vorzeitige Extrasystole e_1 ist der vorangehenden Normalsystole superponirt, wobei der aufsteigende Schenkel der Extrasystole, wenn auch nur wenig, so doch kürzer ist als der aufsteigende Schenkel einer Normalsystole. Die Extrasystole e_2 ist nur ganz geringfügig vorzeitig: sie ist vergrössert unabhängig von einer Superposition.

Fig. 10 zeigt die nämlichen Verhältnisse an der Kammer eines Affenherzens. Die Extrasystolen sind durch Hohlvenenreizung mit Einzelinductionsschlägen bei RA 7 erzeugt. Die vorzeitigste Kammerextra-

Digitized by Google

systole e_2 ist nicht superponirt; die minder vorzeitige Kammerextrasystole e_3 ist superponirt, dabei ihr aufsteigender Schenkel kürzer als der einer Normalsystole; die am wenigsten vorzeitige Kammersystole e_1 ist schon an und für sich grösser als eine Normalsystole.

In Fig. 11 sieht man die Vorhof- und Kammerthätigkeit sowie den Arterien- und Venenpuls eines Hundes, dessen Herz infolge Infusion stark abgekühlter (12° C.) physiologischer Kochsalzlösung sehr langsam schlug.

Von den durch Einzelinductionsschlägen bei RA 10 ausgelösten Extrasystolen e_1 u. e_2, die beide nach Ablauf der Diastole auftreten, ist nur die minder vorzeitige vergrössert.

Es besteht also in diesem Falle insofern eine Ausnahme von dem oben geschilderten Verhalten der Extrasystole bei verschiedener Vorzeitigkeit, als Reize, die gegen Ende der Diastole fallen, keine vergrösserten Extrasystolen hervorrufen, während es auf Reize, die noch später erfolgen, zu einer Vergrösserung der durch sie ausgelösten Extrasystolen kommt.

Insofern jedoch, als bei minder vorzeitigen Extrasystolen es zu einer Vergrösserung derselben kommt, bei vorzeitigeren zu keiner Vergrösserung, stimmt dieser Fall mit den übrigen überein.

Die Regel, dass Herzen, wenn sie bei einer gewissen minderen Vorzeitigkeit der Kammerextrasystole Vergrösserung derselben unabhängig von Superposition zeigen, bei einer gewissen grösseren Vorzeitigkeit der Kammerextrasystole überhaupt keine Vergrösserung aufweisen, trifft nicht nur für natürlich durchströmte, sondern auch für künstlich durchströmte Herzen zu.

Fig. 7a zeigt, dass die durch Einzelinductionsschläge auf die Kammer ausgelösten minder vorzeitigen Extrasystolen e_1 u. e_2 vergrössert sind und zwar unabhängig von Superposition, die spontan aufgetretene viel vorzeitigere Extrasystole e_3 jedoch nicht vergrössert ist.

Auf den hier möglichen Einwand, man dürfe Extrasystolen, die verschiedenen Reizen ihre Entstehung verdanken, nicht mit einander vergleichen, wird weiter unten eingegangen werden.

Die Vergrösserung der Kammerextrasystole ist nicht nur durch die geringere Füllung der Kammer bei der Extrasystole bedingt.

Ehe wir an die Besprechung und Deutung der im Vorhergehenden mitgetheilten Befunde schreiten, müssen wir uns Klarheit darüber verschaffen, ob diese Vergrösserung nicht nur etwa scheinbar ist.

Alle Curven der Kammerthätigkeit, welche zu dieser Untersuchung herangezogen wurden, sind nach der Knoll'schen Suspensionsmethode aufgenommen und man könnte den Einwand erheben, dass die Vergrösserung der Extrasystole der Kammer nur darauf beruht, dass sich die Kammermusculatur während der Extrasystole mehr unter isotonischen Verhältnissen infolge einer geringeren Füllung der Kammer contrahire, während die Contraction der Normalsystole mehr unter isometrischen Verhältnissen stattfinde.

Digitized by Google

Diesem Einwande ist Folgendes entgegen zu halten:

Ein grosser Theil der Beobachtungen bezieht sich auf das künstlich durchströmte, nach Langendorff isolirte Herz: wir haben an diesem Herzen die Vergrösserung der Kammerextrasystole ebenso beobachtet wie an dem natürlich durchströmten Herzen.

Das nach Langendorff isolirte Herz schlägt zwar auch nicht ganz leer, doch kann die geringe Füllung keine in Betracht kommende Rolle spielen.

Uebrigens haben wir die Vergrösserung der Extrasystole durch Superposition auch nach Abstellung der Speisungsflüssigkeit, also am sicherlich ganz leer schlagenden Herzen gesehen.

Auch bei Vergrösserung der Kammerextrasystolen am natürlich durchströmten Herzen kann es sich nicht nur um eine solche scheinbare Vergrösserung handeln.

Fig. 12 zeigt die Curve einer in Folge Abklemmung des Uebergangbündels automatisch schlagenden Kammer eines Hundeherzens sowie die dazu gehörige Arterienpulscurve.

Die spontan aufgetretenen Kammerextrasystolen e_1 u. e_2 sind deutlich vergrössert, ebenso die dazu gehörigen Extrapulse c_1 u. c_2.

Es hat also die Extrasystole hier auch mehr Blut gefördert als die Normalsystole, eine Erscheinung, die nur verständlich ist, wenn zur Zeit der Extrasystole eine stärkere Contraction stattgefunden hat als zur Zeit der Normalsystole.

Natürlich kann man nicht immer erwarten, dass der vergrösserten Extrasystole eine vergrösserte Extrapulswelle entspricht. So entspricht in einer ganzen Reihe der von uns mitgetheilten Figuren z. B. Fig. 4, 8, 11 der vergrösserten Kammerextrasystole kein vergrösserter Extrapuls. Man muss bedenken, dass bei verstärkter Contraction nur dann eine Vergrösserung der Pulswelle auftreten kann, wenn die nöthige Blutmenge sich vor Beginn der Extrasystole in der Kammer ansammeln konnte. Hat sich die Kammer nach der vorangehenden Normalsystole nur wenig gefüllt, so kann eine noch so kräftige Contraction nur eine geringe Blutmenge fördern.

Die Vergrösserung der Extrasystole stellt keine Ausnahme vom Alles-oder-Nichts-Gesetz dar.

Da wir im Vorhergehenden ausschliessen konnten, dass die Vergrösserung der Extrasystole lediglich durch mechanische Momente zu Stande kommt, haben wir sowohl die Vergrösserung der Extrasystole mit Superposition als auch die ohne Superposition als Ausdruck dafür zu betrachten, dass die Kammermuskulatur in verschiedenen Phasen ihrer erregbaren Periode eine grössere Contractilität zeigen kann, als es ihr in diesen Phasen in der Norm zukommt.

Es ergiebt sich nun die Frage, ob vielleicht diese abnorme Verstärkung der Contractilität in einer Beziehung steht zur Art und Stärke des die Extra-Contraction auslösenden Reizes.

Da unter normalen Umständen die Art und Stärke des Reizes in

Digitized by Google

keiner Beziehung steht zur Stärke der von ihm ausgelösten Contraction, indem sich der Herzmuskel auf jeden wirksamen Reiz hin stets — für den jeweiligen Zustand maximal — contrahirt, wäre ein Einfluss der Art und Stärke des Reizes nur denkbar als eine Ausnahme vom Alles-oder-Nichts-Gesetz.

Unsere bisher gemachten Beobachtungen geben uns keinen Anhaltspunkt, in der Vergrösserung der Kammerextrasystole eine Ausnahme vom Alles-oder-Nichts-Gesetz zu erblicken.

Die Vergrösserung der Kammerextrasystole tritt in der gleichen Weise ein, ob der dieselbe auslösende Reiz ein künstlicher Reiz (Einzelinductionsschlag oder mechanischer Reiz) oder der durch die Vorhofextracontraction gesetzte Leitungsreiz ist.

Fig. 13a und b stammt von demselben künstlich durchströmten Hundeherzen wie Fig. 1a und b. Sowohl in Fig. 13a wie in Fig. 13b sieht man eine durch Superposition vergrösserte Kammerextrasystole. Die Kammerextrasystole in der ersteren Figur ist durch den Leitungsreiz, in der letzten durch einen Einzelinductionsschlag bei RA $9^1/_2$ ausgelöst.

Fig. 9a und b stammen, wie schon erwähnt, von einem nicht isolirten natürlich durchströmten Affenherzen. Die unabhängig von einer Superposition vergrösserten Kammerextrasystolen in Fig. 9a sind durch Einzelinductionsschläge auf die Kammer bei RA 10, die Kammerextrasystolen in Fig. 9b, die gleichfalls unabhängig von einer Superposition vergrössert sind, sind durch den Leitungsreiz ausgelöst, den die durch Hohlvenenreizung verursachte Vorhofextracontraction abgiebt.

Ferner konnten wir uns überzeugen, dass an einem Herzen, an dem es zur Vergrösserung der Extrasystole kam, diese Vergrösserung bei einer durch einen Einzelinductionsschlag bei RA 7 ausgelösten Extrasystole ebenso erfolgte, wie bei einer durch einen Einzelinductionsschlag bei RA 0 ausgelösten Extrasystole, wenn die Reize nur in die nämliche Phase fielen.

Da wir einerseits die Beobachtung, dass die Vergrösserung der Extrasystole in keiner Beziehung zur Art und Stärke des sie auslösenden Reizes steht, in einer grossen Anzahl von Fällen, bei denen es zu einer Vergrösserung der Extrasystole kam, machen konnten, andererseits uns keine einzige Beobachtung zur Verfügung steht, welche uns zu einer entgegengesetzten Ansicht zwingen würde, müssen wir annehmen, dass das abnorme Verhalten der Contractilität wenigstens in den von uns beobachteten Fällen keine Beziehung hat zur Art und Stärke des Reizes.

Die Vergrösserung der Kammerextrasystole als Treppenerscheinung.

Hat die Art und Stärke des die Kammerextrasystole auslösenden Reizes keinen Einfluss auf die Verstärkung der Extracontraction, so kann diese Erscheinung nur darauf beruhen, dass die Kammer in einem früheren Stadium der erregbaren Phase eine grössere Contractilität besitzt, als in einem späteren.

Denn nur so lässt es sich verstehen, dass die Extracontraction.

Digitized by Google

welche der ihr vorangehenden Normalcontraction in einem kürzeren Intervalle folgt, als es der Länge einer Normalperiode entspricht, grösser ist als die Normalcontractionen.

Für die Deutung dieses abnormen Verhaltens der Contractilität ist folgende Beobachtung von Belang:

Wenn an einem Herzen, an welchem eine Vergrösserung von Kammerextrasystolen vorkam, zwei oder mehrere Kammerextrasystolen hintereinander auftraten, so konnte man bei einer entsprechenden Grösse der Intervalle zwischen den vorzeitigen Kammerextrasystolen stets beobachten, dass der Gipfelpunkt der zweiten vorzeitigen Contraction noch höher zu liegen kam, als der der ersten, der Gipfelpunkt der dritten wiederum höher als der der zweiten u. s. w. Kam es zu einer längeren Reihe von vorzeitigen Extrasystolen, die in annähernd gleichen Intervallen einander folgten, so nahm die Grösse der Contractionen in der eben beschriebenen Weise weiterhin zu, bis sie sich auf eine bestimmte Grösse einstellten.

Eine derartige Reihe von Contractionen, deren Höhe allmälig zunimmt, bezeichnet man als Treppe. Es kommt also in den erwähnten Fällen zur Treppenbildung.

In Fig. 6b sieht man einer Normalkammersystole zwei durch Einzelinductionsschläge ausgelöste Extrasystolen folgen. Die Extrasystole e_2 folgt der Extrasystole e_1 ungefähr in demselben Intervall wie diese der vorangehenden Normalsystole. e_1 ist grösser als die Normalsystole; e_2 ist grösser als e_1.

In Fig. 9b, die, wie schon erwähnt wurde, von einem Affenherzen stammt, traten bei o und bei x nach mechanischer Hohlvenenreizung je zwei Vorhofextrasystolen hintereinander auf, die auf die Kammer übergingen. An der Kammer sieht man an beiden Stellen eine Treppe, indem die erste Extrasystole grösser als die vorangehende Normalsystole, die zweite Extrasystole wiederum grösser als die erste ist.

Das Auftreten einer Verstärkung der Contractionen in Form einer Treppe beim Uebergang in eine raschere, durch abnorme Reize bedingte Schlagfolge weist darauf hin, dass der Herzabschnitt, an welchem sich diese Erscheinung beobachten lässt, sich unter besonderen Bedingungen befindet.

Die Bedingungen, unter denen sich ein Herzabschnitt, der beim Uebergang in eine raschere Schlagfolge eine Vergrösserung der Contractionen in Form einer Treppe zeigt, befindet, hat man kurzweg als Treppenbedingungen bezeichnet.

Es liegt der Gedanke nahe, die Vergrösserung von Kammerextrasystolen durch das Vorhandensein gleicher Bedingungen zu erklären, wie sie für das Auftreten von Treppen an der Kammer beim Uebergang in eine raschere Schlagfolge in Betracht kommen. Denn bei beiden Erscheinungen kommt es darauf an, dass die nach einem gegenüber der Länge einer Normalperiode verkürzten Intervall auftretenden Contractionen grösser sind als die Normalcontractionen.

Diese Auffassung wird dadurch unterstützt, dass wir in einer grossen Anzahl der von uns beobachteten Fälle mit Vergrösserung der Kammer-

Digitized by Google

extrasystolen feststellen konnten, dass es, sobald eine in entsprechenden Intervallen erfolgenden Reihe von Extrasystolen auftrat, zu der Erscheinung der Treppe kam und dass in diesen Fällen, sobald die Kammer keine Vergrösserung der Extrasystolen mehr zeigte, auch die Erscheinung der Treppe bei einer Reihe von gleichfrequenten Extrasystolen nicht mehr zu beobachten war.

Eine eingehende Besprechung der Erscheinung der Treppe soll einer nächsten Mittheilung vorbehalten bleiben. Hier möge nur erwähnt sein, dass der Ausdruck „Treppenbedingungen" sehr unbestimmt ist und es ohne Zweifel verschiedene Treppenbedingungen giebt.

Wir haben im Vorhergehenden zeigen können, dass es in den einen Fällen zu Vergrösserung der Extrasystole nur bei sei sehr vorzeitigen Extrasystolen, in den anderen nur bei minder vorzeitigen Extrasystolen kommt. In den ersteren Fällen tritt auch die Erscheinung der Treppe bei einer frequenteren Folge von Extrasystolen, in den letzteren nur bei einer minder frequenten Folge von Extrasystolen (die natürlich immer noch frequenter ist als die normale Schlagfrequenz) auf. Es zeigt demnach die Kammer in den ersten Fällen die Erscheinung der Treppe nur dann, wenn die wirksamen Reize in ein früheres Stadium der Diastole, in den anderen Fällen nur, wenn dieselben in ein späteres Stadium der Diastole oder erst nach Ablauf derselben fallen. Tritt der letztere Umstand ein, so sehen wir jene Treppenform, die Bowditch beschrieben hat.

Es wird so verständlich, dass wir in einzelnen Fällen bei einer rascheren Folge von Extrasystolen die Erscheinung der Treppe nicht beobachten konnten, während diese Erscheinung bei einer minder raschen Folge von Extrasystolen stets vorhanden war. Es sind dies dieselben Fälle, welche auch die Vergrösserung der Kammerextrasystolen nur bei minder vorzeitigen Extrasystolen zeigten.

Sowohl am künstlich, wie am natürlich durchströmten Herzen hatten wir Gelegenheit folgende Verschiedenheit in der Form der Treppen zu beobachten.

Bei den einen Treppen war jede Contraction der Treppe grösser als die vorangehenden Normalsystolen; bei den anderen war eine oder mehrere Contractionen zu Beginn der Treppe kleiner als die Normalsystolen und erst im weiteren Verlaufe der Treppe wurden die Contractionen grösser als die Normalcontractionen (s. Fig. 15 u. 16).

Wir konnten in einzelnen Fällen feststellen, dass es nur von der rascheren oder langsameren Folge der wirksamen Extrareize abhängt, ob die zweite oder erste Form der Treppe auftrat.

Wir haben die zweite Form der Treppe aber auch gesehen in Fällen, in denen wir bei einer minder raschen Folge von wirksamen Extrareizen nicht die erste Form der Treppe auftreten sahen. Wir müssen daher vorläufig sagen, dass nicht unter allen Bedingungen, unter denen es zur Erscheinung der Treppe kommt, auch eine Vergrösserung von Extrasystolen auftreten kann.

Welcher Art die Bedingungen sind, die in unseren Fällen zum Auftreten der Vergrösserung der Kammerextrasystole und der Treppen-

Digitized by Google

erscheinungen an der Kammer führen, darüber können wir nichts mit Bestimmtheit sagen.

Rhodius und Straub[1]) haben den Zustand des mit Muscarin vergifteten Froschherzens als Treppenzustand charakterisirt und die Frage erörtert, ob der Treppenzustand des mit Muscarin vergifteten Froschherzens bedingt sei durch die den Herzschlag verlangsamende Wirkung des Muscarins. Sie sind dabei zu dem Schlusse gekommen, dass der Treppenzustand nicht durch Vermittlung der den Herzschlag verlangsamenden Wirkung zu Stande kommt, da kein strenger gradueller Zusammenhang zwischen der Grösse der Frequenzverminderung und dem Grade des Treppenzustandes herrscht, ja da zur Entwicklung des Treppenzustandes überhaupt keine Verlangsamung nothwendig ist.

Diese von Rhodius und Straub erhobenen Befunde erwähnen wir deshalb, weil sie zeigen, dass das dem Treppenzustande zu Grunde liegende Verhalten der Contractilität wenigstens am Froschherzen nicht nur bei extrem langsamer Schlagfolge, sondern überhaupt unabhängig von einer Frequenzänderung auftreten kann.

Was die Vergrösserung der Kammerextrasystole und das Auftreten von Treppen an der Kammer in den von uns beobachteten Fällen betrifft, so müssen auch wir feststellen, dass diese Erscheinungen unabhängig von einer Verlangsamung der Herzfrequenz vorhanden sein können.

Man braucht bloss die Frequenz des Hundeherzens in Fig. 8 zu beachten: Dies Herz schlägt ungefähr 190 mal in der Minute, eine für das Hundeherz sehr hohe Schlagzahl, und doch kommt es zur Vergrösserung der Kammerextrasystole.

In einem Falle, es handelte sich um ein Affenherz, in dem es plötzlich zu einem Verschwinden der Erscheinung der Vergrösserung der Kammerextrasystole kam, war die Frequenz zu der Zeit, zu der man Vergrösserung der Kammerextrasystolen beobachten konnte, grösser als zu jener, zu der diese Erscheinung nicht vorhanden war.

In wie weit in jenen Fällen, in denen es an der automatisch schlagenden Kammer zu Vergrösserung der Extrasystolen kam, die bei der Kammerautomatie bestehende Verlangsamung der Kammerschlagfolge das Auftreten des Treppenzustandes mit bedingte, ist schwer zu entscheiden; dass es während sehr bedeutender Verlangsamung der Schlagfolge der automatisch schlagenden Kammer selbst bei nicht übermässig vorzeitigen Extrasystolen zu keiner Vergrösserung derselben zu kommen braucht, zeigt Fig. 1 auf Taf. III der Hering'schen Mittheilung: „Nachweis, dass das His'sche Uebergangsbündel Vorhof und Kammer des Säugethierherzens functionell verbindet."

Jene Zustände, deren Ausdruck die Vergrösserung der Extrasystole und die Treppe ist, stellen jedenfalls häufig keine schweren Veränderungen des Herzmuskels dar. Es geht dies daraus hervor, dass diese Er-

---

1) Rhodius und Straub, Studien über die Muscarinwirkung des Froschherzens bei erhaltenem Kreislauf, besonders über die Natur des Tetanus des Herzens im Muscarinzustand und die der negativ inotropen Wirkung auf die Herzmuskelzuckung. Pflüger's Archiv. Bd. 110. S. 492. 1905.

Digitized by Google

scheinungen durchaus nicht nur an schwer geschädigten Herzen vorkommen, ferner dass diese Erscheinungen ohne nachweisbare wesentliche Aenderungen der Verhältnisse, in denen sich das Herz befindet, kommen und schwinden.

Vergrösserung und Superposition der postextrasystolischen Systole nach interpolirten Extrasystolen; Vergrösserung von Extrasystolen beim Alternans.

Wiewohl diese beiden Erscheinungen nur in einem äusseren Zusammenhange mit dem Gegenstande dieser Mittheilung stehen, mögen sie der Vollständigkeit halber an dieser Stelle kurz besprochen werden.

Die Erscheinung, dass eine Contraction, obgleich sie der ihr vorangehenden Contraction in einem kürzeren Intervall folgt, als es dem vorhandenen Rhythmus entspricht, im Vergleich zu den normalen Contractionen vergrössert ist, lässt sich nicht nur, wie dies in den bisher erörterten Fällen der Fall war, bei der Extrasystole, sondern unter Umständen auch bei der postextrasystolischen Systole beobachten.

Ich habe diese unabhängig von einer Verlängerung der Extraperiode auftretende Verstärkung der postextrasystolischen Systole in einer in der Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie erschienenen Mittheilung „Zur Erklärung der Vergrösserung der postextrasystolischen Systole“ in eingehender Weise erörtert und auf einen die Contractilität steigernden Effect der Extrasystole, auf den schon Woodworth[1]) aufmerksam gemacht hat, bezogen.[2])

Beispiele für eine derartige Vergrösserung der postextrasystolischen Systole sind Fig. 2, 3 u. 8 meiner eben citirten Mittheilung. Es handelt sich in denselben um Vergrösserung der postextrasystolischen Kammersystole nach einer eingeschobenen Kammerextrasystole.

Kommt die postextrasystolische Systole, ehe die vorangehende interpolirte Extrasystole abgelaufen ist, kann es sogar zu einer Superposition der ersteren kommen, es kommt der Gipfel der postextrasystolischen Systole höher zu liegen als der der vorangehenden Extrasystole, wobei die postextrasystolische Systole allerdings kleiner ist als eine Normalsystole (Fig. 14).

Da es an jenen Herzen, an denen sich die Superposition postextrasystolischer Systolen beobachten liess, niemals zu Superpositionen vorzeitiger Systolen unabhängig von einer vorangegangenen Extrasystole kam, ist die Superposition der postextrasystolischen Systole in diesen Fällen nur auf den die Contractilität steigernden Effect der Extrasystole zu beziehen.

---

1) R. S. Woodworth, Maximal contraction, „staircase“ contraction, refractory period and compensatory pause of the heart. Am. journal of physiol. Vol. VIII. p. 213. 1903.

2) Einwände, die A. Bornstein in einem im Centralblatt für Physiologie, No. 18, S. 288, 1906 erschienenen Aufsatz „Die Postextrasystole“ gegen meine Erklärung gemacht hat, habe ich in einer in No. 20 jenes Blattes veröffentlichten Erwiderung widerlegt.

Digitized by Google

Vergrösserung von Extrasystolen beobachtet man häufig bei im Alternans schlagenden Kammern. Die Vergrösserung der Extrasystole beruht in diesen Fällen auf anderen Umständen als in den vorher erörterten.

Sie tritt nämlich nur auf, wenn die Extrasystole nach der kleineren Contraction des Alternans kommt; die Extrasystole ist hierbei nur im Hinblick auf die vorausgehende kleinere Contraction des Alternans, nicht aber auch im Vergleiche mit der grösseren Contraction des Alternans vergrössert. Die Erklärung dieser Vergrösserung liegt an der Hand. Die Contractilität wächst nach Ablauf der kleineren Contraction schnell an, so dass sie schon eine Zeit vor Beginn der nächsten Systole grösser ist als in dem Zeitpunkte des Auftretens der kleineren Contraction des Alternans. Je nachdem in welcher Phase der vorangehenden kleineren Alternans-Contraction die Extrasystole auftritt, kommt es zu einer Vergrösserung der Extrasystole mit Superposition oder ohne solche.

Zusammenfassung.

Die Kammerextrasystole des Säugethierherzens kann unter Umständen vergrössert sein.

Man hat zwei Formen von Vergrösserung der Kammerextrasystole zu unterscheiden:

1. Vergrösserung der Extrasystole durch Superposition,
2. Vergrösserung der Extrasystole an und für sich.

Vergrösserung der Extrasystole durch Superposition tritt bei den einen Fällen nur bei sehr vorzeitigen Reizen auf (nur am künstlich mit Ringer'scher Flüssigkeit durchströmten Herzen beobachtet), bei den anderen Fällen erst bei etwas minder vorzeitigen (sowohl am natürlich wie am künstlich durchströmten Herzen beobachtet). Bei den letzteren Fällen kommt es bei noch weniger vorzeitigen Reizen zu Vergrösserung der Extrasystole an und für sich.

Die Vergrösserung der Kammerextrasystole lässt sich in den von uns beobachteten Fällen nicht als Ausnahme vom Alles-oder-Nichts-Gesetz auffassen.

Die Vergrösserung der Kammerextrasystole ist in den von uns beobachteten Fällen auf das Vorhandensein von — vielleicht untereinander ganz verschiedenen — Bedingungen zurückzuführen, unter denen es zur Erscheinung der Treppe kommt.

Mitunter ist die nach einer interpolirten Extrasystole auftretende postextrasystolische Systole superponirt.

Eine Vergrösserung der Extrasystole kann auch stattfinden, wenn eine Extrasystole nach der kleineren Contraction an einer im Alternans schlagenden Kammer auftritt.

Digitized by Google

Erklärung der Fig. 1—16 auf Taf. X—XIII.

Alle Curven sind von links nach rechts zu lesen.

Die Zeit ist in Secunden, in Fig. 9 u. 10 in Fünftelsecunden angegeben.

A = Vorhofcurve
V = Kammercurve
C = Carotiscurve
J = Venenpulscurve.

Fig. 1a u. b. Hund. Herz nach Langendorff isolirt, mit Ringerlösung durchströmt. Durch Einzelinductionsschläge bei RA $10^1/_2$ ausgelöste Vorhofextrasystolen, die auf die Kammer übergehen. Es kommt an der Kammer und bei den vorzeitigeren Extrasystolen e_2 u. e_3 in Fig. 1b zur Superposition. Die minder vorzeitige Extrasystole e_1 in Fig. 1a ist nicht superponirt. Fig. 1a u. b sind unmittelbar hintereinander aufgenommen.

Fig. 2. Von demselben Hund wie Fig. 1. Spontane Extrasystolen an der automatisch schlagenden Kammer. Nur bei sehr vorzeitigen Extrasystolen tritt Superposition derselben ein. Einzelne Extrasystolen sind so vorzeitig, dass sie sich auf dem Gipfelpunkt der vorangehenden Systole aufsetzen.

Fig. 3. Katze. Herz nach Langendorff isolirt, mit Ringerlösung durchströmt. Die Kammer schlägt automatisch, die durch Einzelinductionsschläge bei RA 8 ausgelösten Extrasystolen sind superponirt. Die vorzeitigere Extrasystole e_2 ist grösser als die minder vorzeitige e_1.

Fig. 4. Kaninchen. Herzlungenkreislauf nach H. E. Hering. Von den beiden durch Einzelinductionsschläge bei RA $12^1/_2$ ausgelösten Kammerextrasystolen e_1 u. e_2 ist nur die minder vorzeitige e_2 superponirt.

Fig. 5. Kaninchen. Herzlungenkreislauf nach H. E. Hering. Von den drei durch Einzelinductionsschläge bei RA $11^1/_2$ ausgelösten Kammerextrasystolen ist die vorzeitigste e_3 nicht vergrössert, die minder vorzeitige e_1 insofern vergrössert als sie sich superponirt, die am wenigsten vorzeitige e_2 unabhängig von einer Superposition vergrössert.

Fig. 6a u. b. Hund. Herz nach Langendorff isolirt, mit Ringer'scher Flüssigkeit durchströmt. An der automatisch schlagenden Kammer werden durch Einzelinductionsschläge bei RA 10 Extrasystolen ausgelöst. Die Extrasystolen sind unabhänging von einer Superposition vergrössert. In Fig. 6b kommt es zur Erscheinung der Treppe. Fig. 6a u. b sind unmittelbar hintereinander aufgenommen.

Fig. 7a u. b. Hund wie in Fig. 6. Die an der automatisch schlagenden Kammer durch Einzelinductionsschläge bei RA 13 in Fig. 7a, bei RA 10 u. 11 in Fig. 7b ausgelösten Extrasystolen sind unabhängig von einer Superposition vergrössert. Am Ende von Fig. 7a kommt es zu einer spontanen extrasystolischen Kammertachysystolie.

Fig. 8. Hund. Natürlich durchströmtes, nicht isolirtes Herz. Die durch einen Einzelinductionsschlag bei RA 8 ausgelöste Kammerextrasystole ist unabhängig von einer Superposition vergrössert.

Fig. 9a u. b. Affe. Natürlich durchströmtes, nicht isolirtes Herz. Die Extrasystolen in Fig. 9a sind durch Einzelinductionsschläge auf die Kammer bei RA 10; die Extrasystolen in Fig. 9b sind durch mechanische Hohlvenenreizung bedingt. Bei o und x in Fig. 9b kommt es zu einer Treppe.

Fig. 10. Von demselben Affen wie Fig. 9. Die Extrasystolen sind durch Hohlvenenreizung bei RA 7 bedingt. Die vorzeitigste Kammerextrasystole e_2 ist nicht vergrössert, die minder vorzeitige e_3 ist nur insofern vergrössert als sie superponirt ist, die am wenigsten vorzeitige ist an und für sich vergrössert.

Digitized by Google

Fig. 11. Hund. Natürlich durchströmtes, nicht isolirtes Herz. Die Extrasystolen sind durch Einzelinductionsschläge bei RA 10 auf die Kammer ausgelöst. Obzwar die Extrasystole e_1 u. e_2 beide nach Ablauf der Diastole auftreten, ist nur die minder vorzeitige vergrössert. Die Verlangsamung der Schlagfolge rührt von einer Infusion abgekühlter (12° C.) Kochsalzlösung in die Vena jugularis her.

Fig. 12. Hund. Natürlich durchströmtes, nicht isolirtes Herz. Die Kammerschläge automatisch. Den vergrösserten (spontanen) Extrasystolen e_1 u. e_2 entsprechen auch vergrösserte Extrapulse e_1 u. e_2.

Fig. 13a u. b. Von demselben Hund wie Fig. 1 u. 2. In Fig. 13a ist der Vorhof, in Fig. 13b die Kammer bei RA $9^1/_2$ gereizt worden. In beiden Fällen ist die an der Kammer auftretende vorzeitige Systole superponirt.

Fig. 14. Kaninchen. Herzlungenkreislauf nach Hering. Die postextrasystolische Systole superponirt sich durch einen Einzelinductionsschlag bei RA $8^3/_4$ ausgelöster interpolirter Extrasystole.

Fig. 15. Von demselben Hundeherzen wie Fig. 6a u. b. Von den auf die automatisch schlagende Kammer bei RA 8 applicirten Einzelinductionschlägen ist erst nur jeder zweite, später jeder dritte Oeffnungsinductionsschlag wirksam. Es kommt zu einer Treppe, bei der die Contraction e_2 kleiner ist als e_1 und erst e_3 grösser als e_1 ist.

Fig. 16. Von demselben Hundeherzen wie Fig. 15. In Folge von Einzelinductionsschlägen bei RA 8 auf den Vorhof kommt es zu einer extrasystolischen Vorhoftachysystolie, in deren Beginn die Systolen kleiner sind als die Normalsystolen und erst im weiteren Verlauf derselben diese an Grösse übertreffen. Es handelt sich in diesem Falle nicht um ein streng treppenmässiges Anwachsen der Contractionsgrösse, da auch ein Alternans vorhanden ist. Die Verkleinerung der Systolen an den Stellen x ist durch eine mechaniche Verunstaltung der Vorhofcurve durch die Kammercontraction bedingt.

Digitized by Google

XIV.

Bücheranzeige.

Naunyn, Der Diabetes melitus. 2. Auflage. Wien, A. Hölder. 562 Ss. 8. 12 M.

Das klassische Werk, welches in seiner 1. Auflage seit 8 Jahren in unser Aller Händen ist, das unser klinisches Selbstgefühl gehoben und unser wissenschaftliches Arbeiten auf diesem schwierigen Gebiet der Stoffwechsellehre so vielfach befruchtet hat, das auch die Therapie in eine zielbewusste Bahn leitete, in seiner zweiten dem Leser erst noch zu empfehlen, ist wohl ganz überflüssig. Naunyn selbst sagt im Vorwort dieser neuen Auflage, dass er in den wesentlichsten Punkten die Anschauungen, die er in der ersten vertreten habe, aufrecht erhalten konnte. Der Leser wird wohl zu dem gleichen Ergebniss gelangen, höchstens dass Manches mit der dem Verf. eigenen kritischen Schärfe noch präciser gefasst ist. Nur in einzelnen Dingen, die z. Th. allerdings mit den Kern der Sache betreffen, können wir die Umbildung und Anpassung der Gedanken des Autors bewundern, welche einer haarscharfen geistigen Verarbeitung älterer und neuerer Thatsachen gerecht wird. Fast überall ist Naunyn dabei in der beneidenswerthen Lage, sich vor allem auf die Arbeiten der eigenen Schule zu stützen.

Die physiologisch-chemische Einleitung hat Naunyn diesmal einem seiner begabten jüngeren Schüler (Baer) übertragen. An seiner Auffassung der Glycosuria ex amylo als etwas Pathologischem hält Naunyn fest. Einschlägige Fälle, wie sie besonders bei Nervenkranken, bei Potatoren vorkommen, die keine chronische Zuckerkrankheit zur Folge haben, will er als „ephemeren Diabetes“ gedeutet wissen. Beim Hungerdiabetes (Hofmeister) wird der Vagantendiabetes (Hoppe-Seyler) berücksichtigt. Ein interessantes eigenes Kapitel ist dem Nebennierendiabetes gewidmet. Naunyn wünscht bei Obductionen von Diabetikern künftighin besondere Berücksichtigung der Nebennieren. Im Abschnitt über Leberdiabetes ist neu die besondere Berücksichtigung der gleichzeitigen Erkrankung bezw. Functionsstörung des Pankreas. Naunyn verbindet damit eine liebenswürdige Anerkennung der Stellung Minkowski's zu den einschlägigen Fragen; aber auch weit darüber hinaus ist Naunyn's hierhergehöriger Gedankengang (S. 65 des Werkes) von grösster Bedeutung. Eingehendere Besprechung, wegen der praktischen Bedeutung, findet der Unfall und der psychische Shok als Diabetesursache. Bei der Abhandlung über den Pankreasdiabetes wird die ganze seit 8 Jahren neu erschienene Literatur mit verwerthet. Eingehend ist auch die Besprechung der diabetischen Anlage. Die Erblichkeit derselben stellt nach N. das gemeinsame Band zwischen den verschiedenen Formen dar. Diabetes ist die Aeusserung einer individuellen Anlage: dadurch werden viele befremdend erscheinende Thatsachen verständlich gemacht. Naunyn verwendet hierbei folgende Classification: Diabetes melitus der jungen Leute, Altersdiabetes,

Digitized by Google

rganischer Diabetes. Letzterer beruht auf Erkrankung eines diabetogenen Organs. In allererster Linie erscheint hier das Pankreas. Die Schilddrüse wird in dieser Beziehung angezweifelt.

Besonders interessiren wird den Leser auch Naunyn's Standpunkt in der Streitfrage der Acetonkörper. Naunyn vertritt die Ansicht, dass sowohl Fett als auch Eiweiss als Muttersubstanzen in Betracht kommen können. Den Wegfall einer secundären Oxydation durch Beschränkung der Zuckerverbrennung sieht er speciell als Ursache an, weshalb die Oxybuttersäure nicht oxydirt werde.

In der Symptomatologie neu besprochen ist die Pharyngitis und Laryngitis diabetica, die Larynxfurunculosis (Leichtenstern). Im Capitel Blut sind die hinzugekommenen kryoskopischen Untersuchungen berücksichtigt.

Dem Praktiker wird interessiren, dass in der Therapie Naunyn für die Hafergrützcuren nicht eintritt. Ein besonderes Capitel ist der Pflege des Diabetikers gewidmet.

Was endlich die Theorie des Diabetes betrifft, betont Naunyn ausdrücklich die schon in der ersten Auflage vertretene Auffassung betreffend die Zuckerbildung aus Eiweiss. Als einzige, sichere und constante Anomalie wird die Dyszoamylie hingestellt; die Ursache derselben ist nicht zu erklären (S. 466 des Werkes). In Bezug auf die Fettsucht vertritt Naunyn die Ansicht, dass der diabetische Organismus den Zuckerabbau unter Fettbildung in grösserem Umfang als in der Norm bewirke. In den einschlägigen Streitfragen, welche in den letzten Jahren so heftig discutirt worden sind, legt sich Naunyn die vornehmste Zurückhaltung auf. Würden doch Alle auf der andern Seite ähnliche Reserve beobachten! Unmöglich hätte dann die Geschichte des Pankreasdiabetes und die wissenschaftliche Ausbeute dieser grossen Entdeckung so verdunkelt werden können, wie es thatsächlich hie und da geschehen ist.

Im Schlusscapitel beschreibt Baer den Zuckernachweis im Urin.

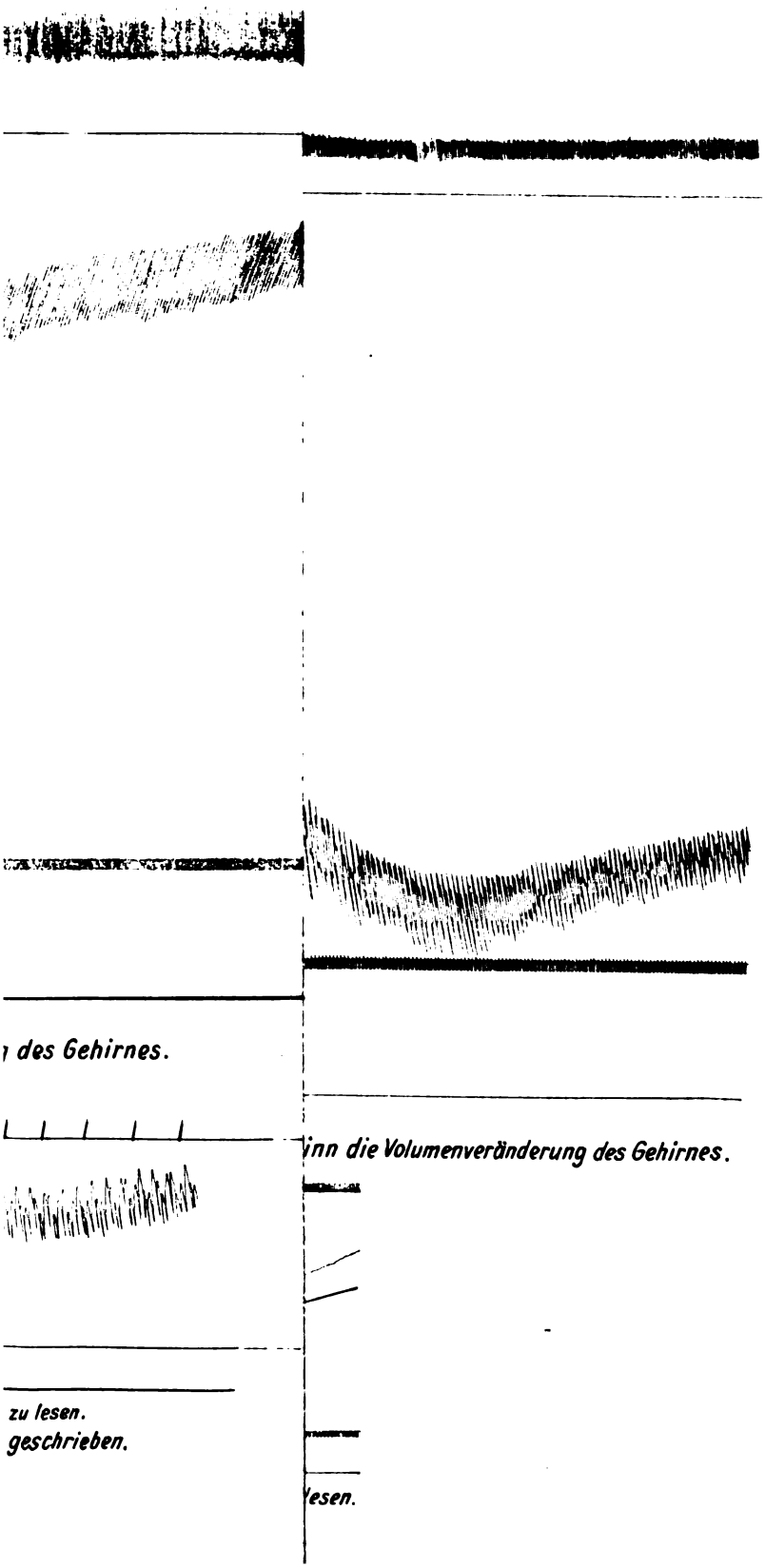
Naunyn gilt uns Jüngeren als besonders begnadeter Miturheber einer klinischen Richtung, welche die Krankheitslehre mit allen biologischen Methoden zu vertiefen strebt. Naunyn's abgeklärtestes Werk, eben dieses Diabetesbuch, beweist aber — nicht etwa bloss dem engeren Kreise seiner Verehrer, sondern der ganzen medicinischen Welt —, dass er durchaus nicht nur ein „experimenteller" Kliniker, sondern schlechthin ein grosser Arzt ist. Eine gleiche gründliche, klare und schöpferische Durchdringung biologischer, klinischer und therapeutischer Ideen ist fürwahr nicht oft in „Schulen" und in „Handbüchern" vorgekommen. F. Kraus.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

Digitized by Google

Digitized by Google

Tafel I.

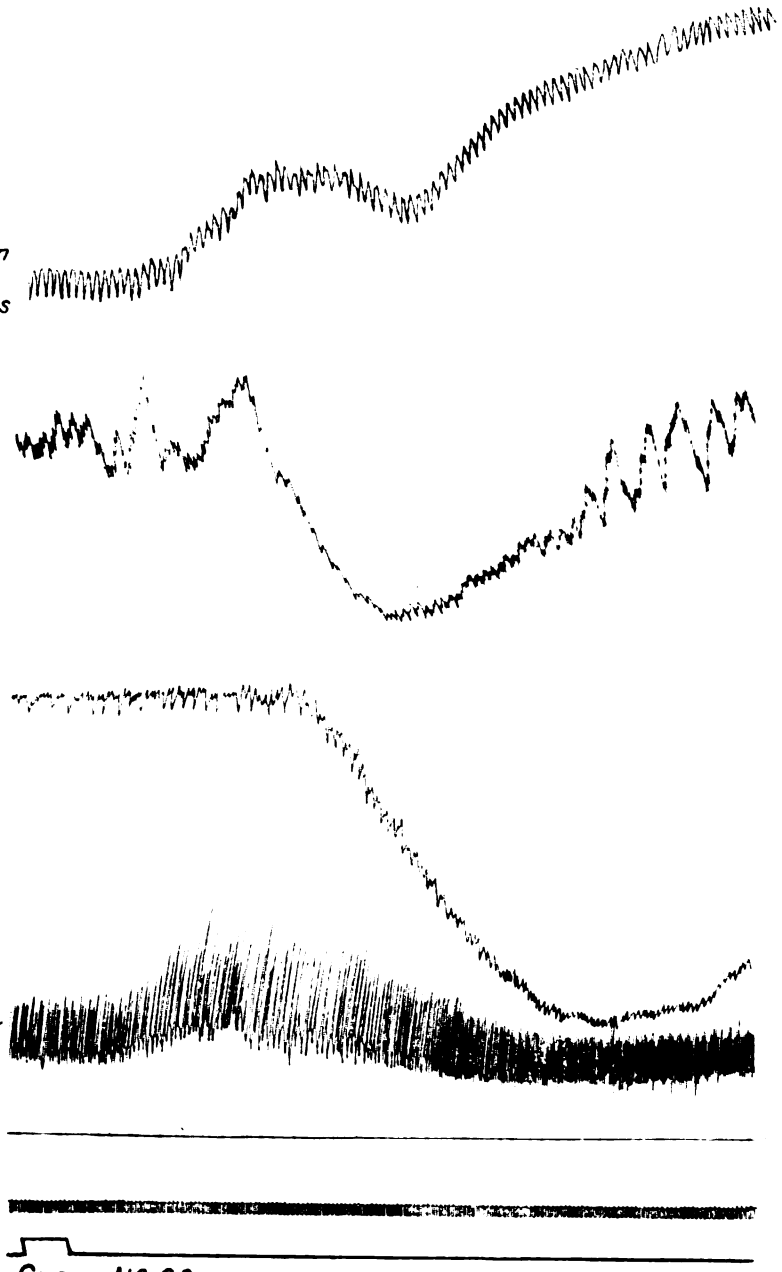


Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google



Curve № 20. *von links nach rechts zu lesen.*

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

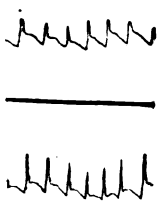
Digitized by Google

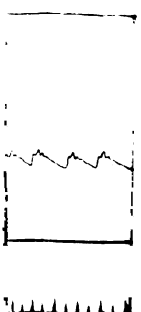
Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google





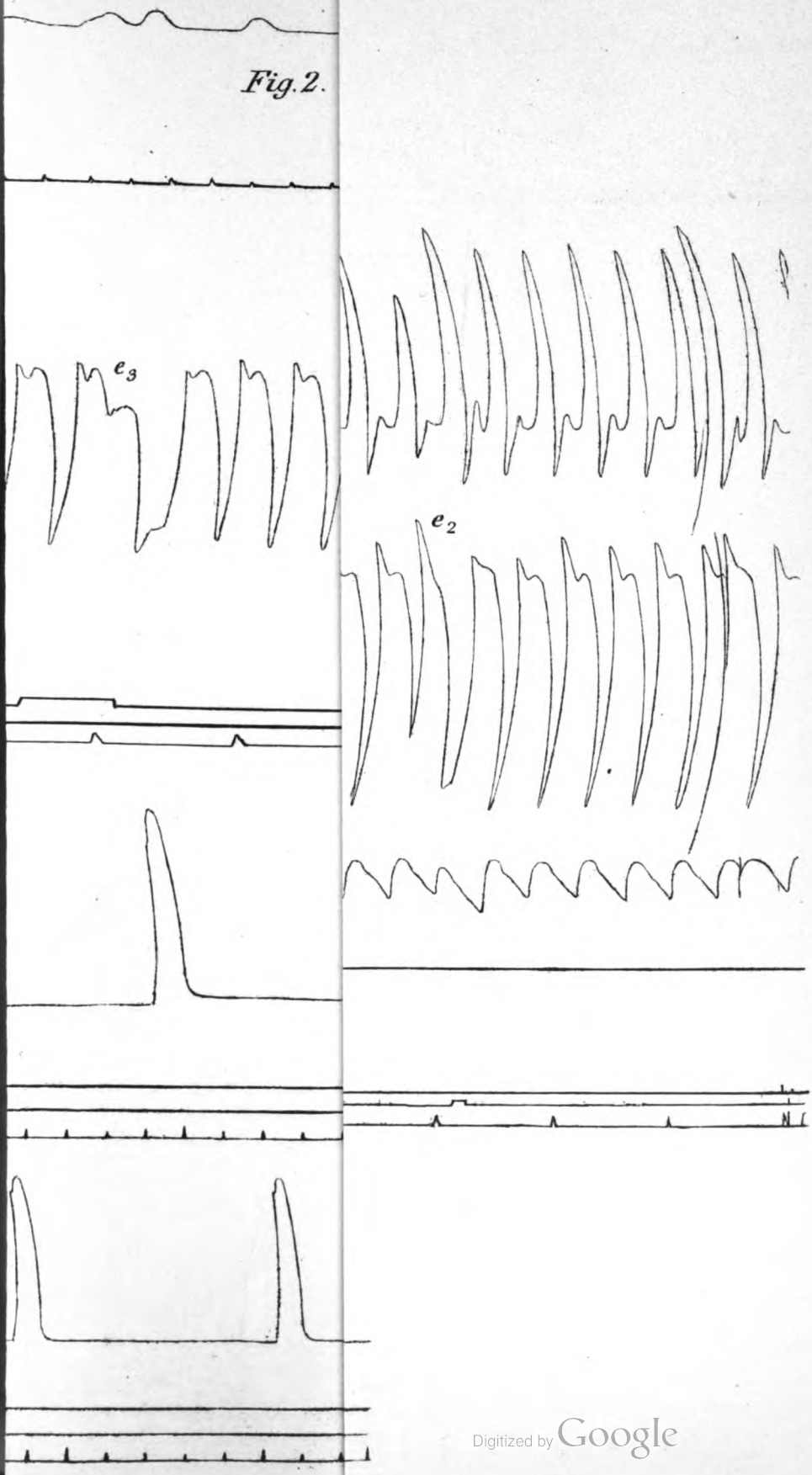
Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

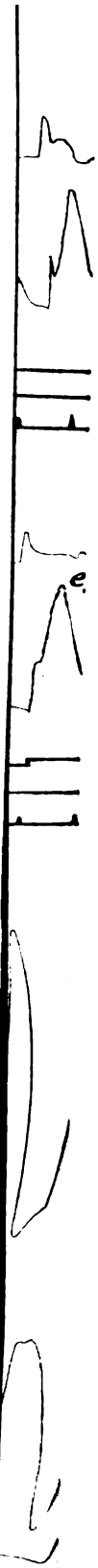
Digitized by Google

Fig. 2.



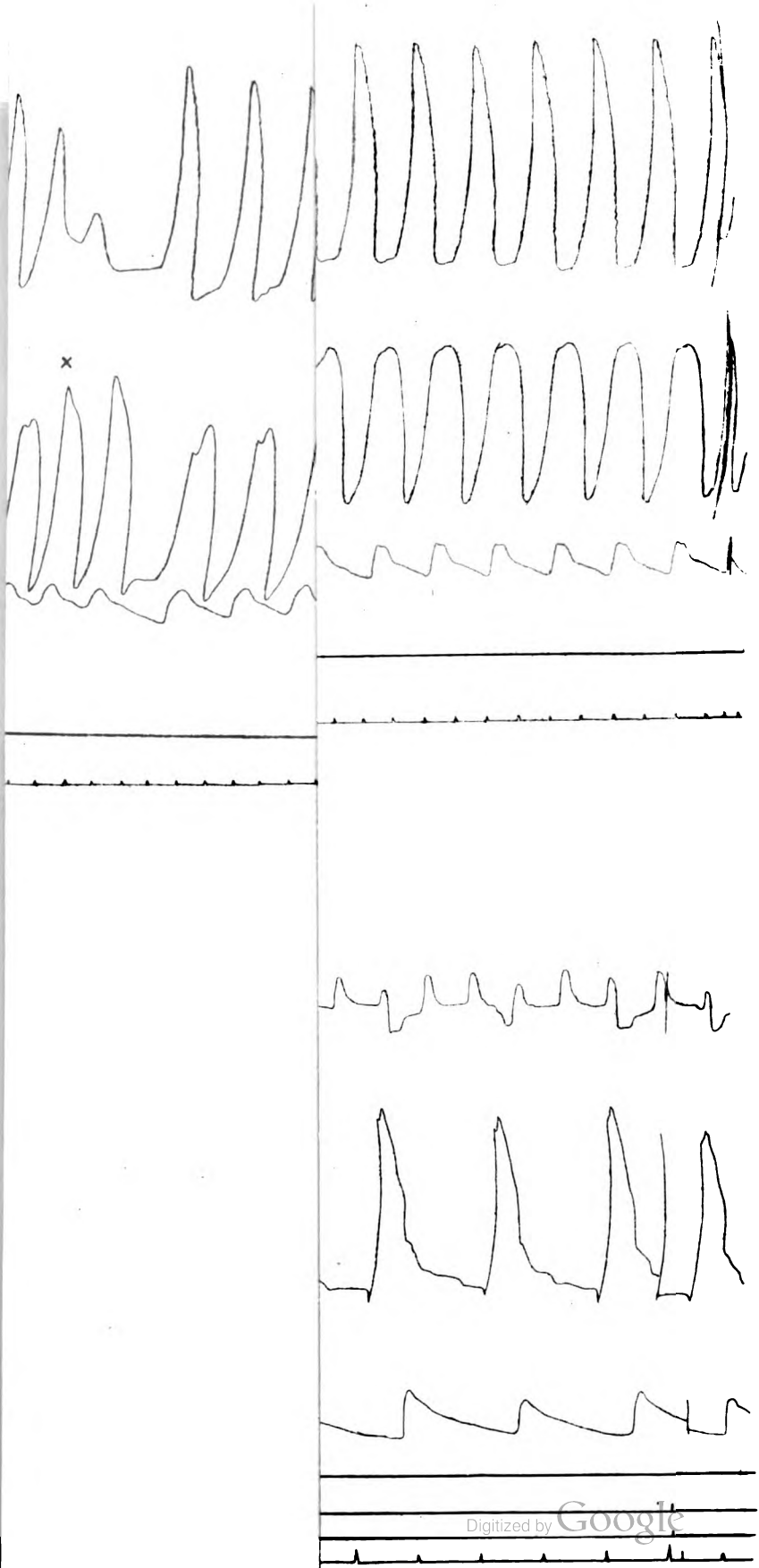
Digitized by Google

Digitized by Google



Digitized by Google

Digitized by Google



Digitized by Google

Digitized by Google

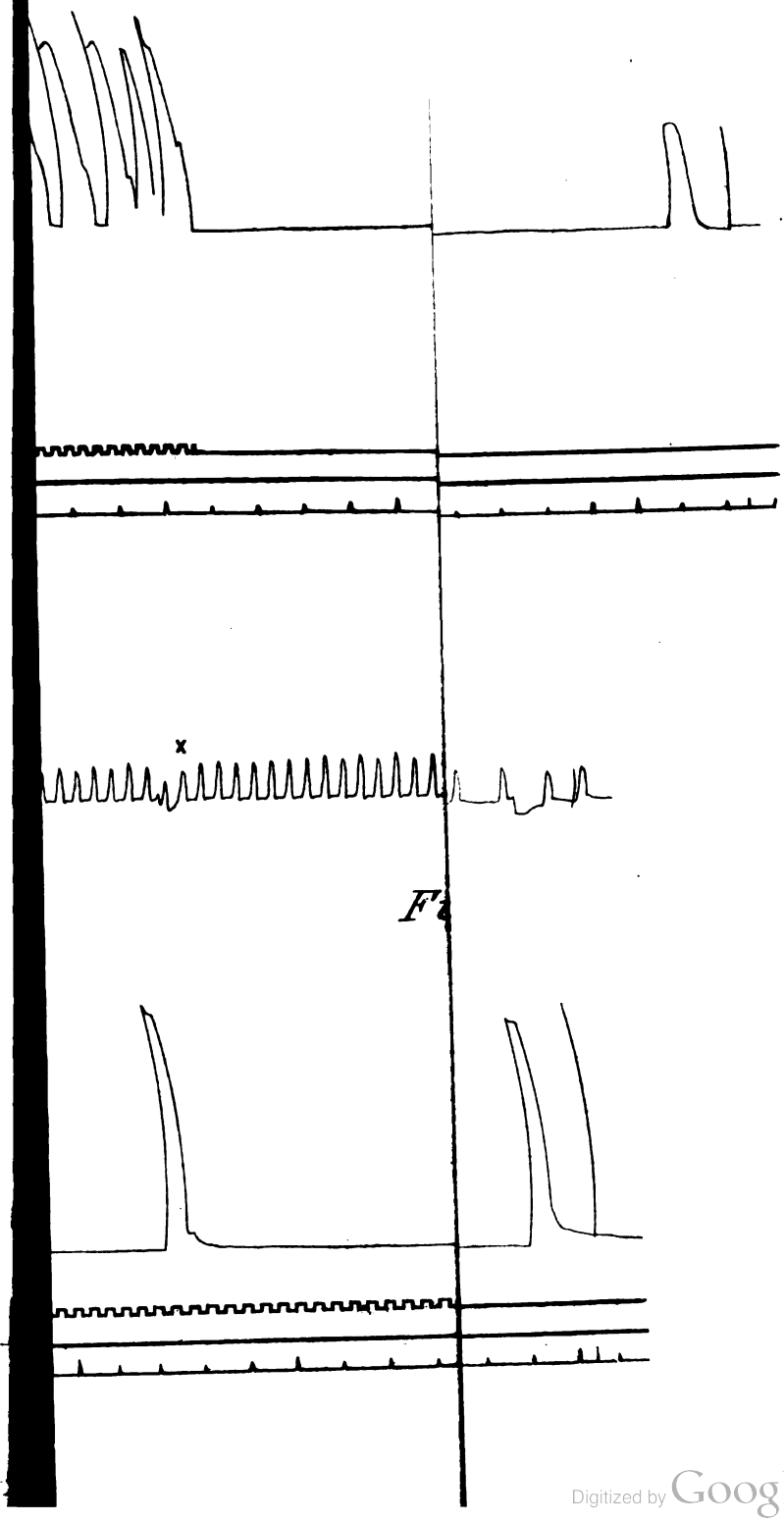


Fig.

Digitized by Google

Digitized by Google

XV.

Aus dem königlichen Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin.

Ueber die Beziehungen des Serums zu gewissen Nährstoffen (Glykogen, Albumosen, Pepton).

Von

Geh. Med.-Rath Prof. Dr. **A. Wassermann** und Dr. **Julius Citron,**
Abtheilungsvorsteher am Inst. f. Infektionskrankh. Assistent am Inst. f. Infektionskrankh.

(Mit 6 Curven im Text.)

Das Studium der bei der Einführung körperfremder Stoffe in den lebenden Organismus sich abspielenden Vorgänge hat zum grossen Theil die experimentelle Forschung der letzten beiden Decennien beherrscht. In erster Linie standen dabei solche Stoffe, welche bei ihrer Einführung auf den normalen Gleichgewichtszustand der Organe störend einwirken, d. h. Krankheiten erzeugen. Im ausgesprochensten Maasse ist dies bei den Infectionsstoffen der Fall, und deshalb wurden gerade diese besonders eingehend untersucht. Indessen gehört das Eindringen von infectiöser Substanz in den menschlichen oder thierischen Organismus zu den Ausnahmen, während die Einführung einer grossen Reihe anderer körperfremder Substanzen (der Nährstoffe) eine normale und unumgänglich nöthige Lebensbedingung darstellt. Es war Ehrlich, welcher den hier zwischen Physiologie und Pathologie bestehenden Uebergang erkannte und ihm in seiner Theorie in klarster Weise Rechnung trug. Ehrlich drückte das dahin aus, dass bei der Wirkung von Bakterientoxinen auf Zellen sich die gleichen Vorgänge abspielen, wie bei der Assimilation von Nährstoffen. Ja, er ging zur Ueberraschung der damaligen wissenschaftlichen Welt so weit zu behaupten, dass die echten Toxine die von ihnen bekannten Wirkungen im Organismus nur ausüben können, sofern der Organismus sie wie Nährstoffe behandeln, d. h. sie assimiliren kann. Teleologisch ist also nach Ehrlich die Ursache des Eintritts eines Toxinmoleküls in eine Zelle der alle lebenden Zellen beherrschende Ernährungsdrang, der jedes für sie assimilirbare Molekül dem Zellprotoplasma einverleibt, ganz gleich ob dieses den ursprünglichen Chemismus der Zelle unbeeinflusst lässt oder ihn stört. Im ersteren Fall wirkt dieses Molekül als Nährstoff, im zweiten als Toxin. So paradox Anfangs diese Ehrlich'schen Lehren klangen, so verloren sie bald diesen Eindruck durch den Fort-

Digitized by Google

gang der experimentellen Forschung. Es zeigte sich nämlich durch Versuche von Bordet, dass die ausgesprochenste Nährflüssigkeit, die wir kennen, die Milch, in ihrem wichtigsten Nährantheil, den Eiweissstoffen, experimentell durchaus den gleichen Gesetzen folgt; wie wir sie bei den echten Infectionsstoffen erheben können. Man war im Stande durch Vorbehandlung von Thieren mittels Milch echte Antistoffe gegenüber Milcheiweiss zu erzielen; ja diese vollkommene Uebereinstimmung konnte noch weiterhin demonstrirt werden, indem sich auch das zweite Characteristicum der Infectionsstoffe, die Specifität, für die Nährstoffe nachweisen liess. Durch die Arbeiten von Fish und A. Wassermann konnte gezeigt werden, dass das Kuhcasein specifisch verschieden vom Menschencasein ist, und Wassermann gab diesem Verhalten Ausdruck durch die Einführung der Bezeichnung homologes und heterologes Eiweiss. Indessen war es zunächst nur möglich, derartige Befunde für native, nur wenig veränderte Eiweisskörper zu erheben. Schon für die weiteren Abbauproducte der Eiweisslösungen, so wie sie im Organismus nach der Magen- und Darmverdauung zur Resorption gelangen, besonders aber für weitere Nährstoffe war es lange Zeit nicht geglückt, experimentell in dieser Richtung etwas zu erforschen. Allerdings stand für das Studium dieser Dinge auch nur eine einzige Versuchsanordnung bisher zur Verfügung, die Präcipitirungsmethode. Diese Methode konnte jedoch nur bei solchen Stoffen in Anwendung kommen, bei deren Zusammentreten mit specifischem Serum eine Coagulation einzutreten vermag.

Das beschränkt sich auf Substanzen von eiweissartigem Bau, wie besonders die Versuche von Klein (1) beweisen. Klein bemühte sich, festzustellen, woran die Fähigkeit gewisser Stoffe als präcipitogene Substanz zu wirken gebunden sei, und zwar liess er sich bei seinen Untersuchungen von folgenden vier Gesichtspunkten leiten, nämlich ob die als Antigen wirkenden Substanzen körperfremd, colloidal, stickstoffhaltig und assimilirbar sein müssen. Auf Grund dieser angeführten Gesichtspunkte versuchte Klein, Kaninchen mit Stärke, Glykogen, Traubenzucker, Gummi und Leim zu immunisiren. Das Resultat seiner Untersuchungen war, dass alle diese Substanzen in gleicher Weise sich unfähig erwiesen, Antikörper, d. h. Präcipitine zu bilden, gleichviel ob colloidale Körper (Stärke, Glykogen, Gummi, Leim) oder nicht colloidale (Zucker) verwendet wurden, ob diese Substanzen N-haltig (Leim) oder N-frei (Stärke, Glykogen, Zucker, Gummi) waren, ob dieselben assimilationsfähig (Stärke, Glykogen, Zucker, Leim) oder nicht assimilationsfähig (Gummi) waren und ob die assimilirbare Substanz körperfremd (Hühnerglykogen für Kaninchen) oder körperverwandt (Kaninchenglykogen für Kaninchen) war.

Trotz dieser Misserfolge Klein's ist die zu lösende Frage keineswegs in negativem Sinne entschieden, denn es besteht sehr wohl die Möglichkeit, dass einzelne dieser Stoffe zwar Antikörper zu bilden vermögen, dass aber mit Hülfe der Präcipitirungsmethode der Nachweis derselben nicht möglich ist.

Dass die Fähigkeit, Antikörper zu bilden, sich nicht auf die nativen

Digitized by Google

Eiweissstoffe beschränkt, das haben die Versuche von Jacoby (2) und vor allem von Obermeyer und Pick (3) gezeigt.

Jacoby wies nach, dass Ricinimmunserum mit durch Trypsin gereinigter eiweissfreier Ricinlösung einen mächtigen Niederschlag giebt.

Obermeyer und Pick stellten Untersuchungen über die Bildung von Immunpräcipitinen durch chemisch veränderte Eiweissstoffe an, die zu sehr bemerkenswerthen Resultaten führten. Sie fanden, dass Eiweisskörper, die durch Erhitzen, Säure, Alkali, Formaldehyd und Toluol verändert waren, oder die der tryptischen Verdauung[1]) oder dem oxydativen Abbau ausgesetzt waren, die Fähigkeit, Präcipitine zu bilden, bewahrt hatten. Die mit solchen veränderten Eiweisssubstanzen erzeugten Sera zeigten zwar Unterschiede gegenüber den mit nativem Eiweiss gewonnenen Immunseris, indem sie meist eine grössere Reactionsbreite besassen, in der wichtigsten Eigenschaft aber, der strengen Artspecifität stimmten sie mit ihnen überein. Aus diesen Versuchen ziehen Obermeyer und Pick den Schluss, dass in den Eiweisskörpern zweierlei Gruppirungen vorhanden sind, von denen die eine, die originäre Gruppirung, die Artspecificität bedingt, während die andere, die constitutive Gruppirung, die durch die jeweilige Gesammtstructur des Eiweisskörpers beeinflusste Specificität bewirkt. Die oben angegebenen Eingriffe verursachen also nur eine Veränderung der constitutiven Gruppirung, während die originäre unberührt bleibt. Im Gegensatz hierzu bewirken andere Eingriffe, wie die Jodirung, die Nitrirung und die Diazotirung des Eiweisses eine Veränderung der originären Gruppe und lassen die constitutive unbeeinflusst. Dieses zeigt sich darin, dass z. B. das Immunserum von Kaninchen, die mit jodirtem Rindereiweiss vorbehandelt wurden, auch jodirtes Eiweiss anderer Säugethiere, ja selbst von Vögeln und Pflanzen zu präcipitiren vermochte, während auf nicht jodirtes Eiweiss keine Reaction eintritt.

Die peptische Verdauung endlich, sowie gewisse autolytische Processe verändern bei genügend langer Einwirkung das Eiweiss derart, dass es seine präcipitogene Eigenschaft verliert [Obermeyer und Pick (3 u. 4), Michaelis und Oppenheimer (5)[2])]. Es ist unter diesen

---

1) Auch Rostoski (6) und Sacconaghi (7) erhielten mit trypsinverdautem Eiweiss Präcipitine, während Michaelis und Oppenheimer (5), sowie P. Th. Müller (8) negative Resultate hatten. Fleischmann (9) erzielte durch Vorbehandlung mit trypsinverdautem Rinderserum bei einem Kaninchen ein Serum, das zwar das verdaute Eiweiss nicht beeinflusste, dagegen mit nativem Rinderserum eine deutliche und mit heterologem Eiweiss (Hammel- und Ziegenserum, sowie Eiklar) eine schwache Präcipitation gab.

2) Rostoski (6) und Sacconaghi (7) erzielten auch mit peptischen Verdauungsproducten von Pferdeserumalbumin Präcipitine. Was die Specificität anbelangt, so prüfte Sacconaghi nur die constitutionelle und fand folgendes. Jedes einzelne präcipitirende Serum gab eine Präcipitation mit jeder der benutzten Lösungen von Verdauungsproducten verschiedener Stadien. Die Niederschlagsbildung stand im Verhältniss: 1. zur Intensität der präcipitirenden Kraft des Serums, so dass z. B. unter den verschiedenen Seris dasjenige, welches mit einer Lösung den

Digitized by Google

Umständen nicht möglich mit Hülfe der Präcipitinreaction zu entscheiden, welche Gruppirung hierbei angegriffen wird. Da jedoch gerade die peptische Verdauung die Form ist, welche im Organismus in erster Reihe auf die Nährstoffe einwirkt, so ist gerade die Entscheidung der Frage, ob die Abbauproducte der peptischen Verdauung noch als Antigen zu wirken vermögen und noch artspecifisch sind, von besonderem Interesse.

Es musste sich daher empfehlen, als in neuerer Zeit die Aufmerksamkeit auf die bereits vor 6 Jahren von Bordet und Gengou (10) veröffentlichte Methode der Complementfixation zum Nachweis von Antikörpern von Amboceptorenbau gelenkt wurde, diese Methode auch für das Studium der Beziehungen von Körpersäften und Nährstoffen verschiedener Art heranzuziehen, zumal Gengou (11) selbst bereits bezüglich einer Reihe von Nährstoffen eiweissartiger Natur, wie Milch und Fibrinogen nachgewiesen hat, dass sich beim Immunisirungsprocess nicht nur Präcipitine, sondern auch Amboceptoren zu bilden vermögen.

Das Wesen der Bordet-Gengou'schen Methode besteht bekanntlich darin, dass durch den Zusammentritt einer Antigensubstanz mit einer einpassenden bindenden Substanz von Amboceptorenbau eine erhöhte Avidität für das in den normalen Körpersäften vorhandene Complement entsteht, sodass das Complement an die Verbindung Antigen + Amboceptor fest verankert wird. Die Complementbindung weisen Bordet und Gengou dadurch nach, dass sie nach einem gewissen Zeitintervall Erythrocyten und eine genau bestimmte Menge eines specifischen hämolytischen Serums zusetzen, das durch Erhitzen auf 56° inactivirt, d. h. seines Complements beraubt wird. Da das inactive Hämolysin nur bei Gegenwart von freiem Complement die Erythrocyten aufzulösen vermag, so besitzen wir in dem Eintreten oder Ausbleiben der Hämolyse ein Reagens von ausserordentlicher Feinheit für den Nachweis, ob in dem Gemisch freies Complement vorhanden war oder nicht. Der Nachweis von freiem Complement erlaubt aber Rückschlüsse darauf, ob in der zu untersuchenden Flüssigkeit der vermuthete amboceptorartige Antikörper vorhanden war oder nicht. Hierbei kommen in sehr weitgehendem Maasse Mengenverhältnisse in Frage, indem nicht stets alles Complement gebunden wird, sondern oft nur ein Theil desselben. Dieses äussert sich dann darin, dass die Hämolyse nicht vollständig ausbleibt, sondern dass eine mehr oder minder unvollständige Hämolyse eintritt.

Bei der ganzen Versuchsanordnung, deren Details weiter unten gegeben werden sollen, spielen die quantitativen Verhältnisse eine ausschlaggebende Rolle, da sehr viele Substanzen die Fähigkeit haben, Complement zu binden, wie dies Wilde (12) für erhitzte Bakterienemulsionen und Aleuronat, v. Dungern (13) für Hefe, v. Lingels-

---

stärksten Niederschlag hervorrief, auch mit den anderen die stärkste Fällung gab; 2. zum Verdauungsproduct in dem Sinne, dass von den verschiedenen Lösungen diejenige, die mit einem Serum den stärksten Niederschlag gab, auch mit den übrigen das stärkste Präcipitat erzeugte.

Digitized by Google

heim (14) für Carrageenschleim und Wendelstadt (15) für Glykogen, Inulin und Wittepepton gezeigt haben. In gleicher Weise wie die angeführten Substanzen vermögen zahlreiche andere zu wirken, so Tuberkulin [Wassermann und Bruck (16)], natürliche und künstliche Aggressine [Citron (17)], Colloide [Landsteiner und Stankovic (18)], ja Uhlenhuth (19) konnte selbst für Sackleinwand scheinbar das gleiche Phänomen beobachten.

Diese Erscheinung hat, wie wir aus der Litteratur und aus zahlreichen persönlichen Mittheilungen wissen, zu einer gewissen Verwirrung und Unsicherheit geführt, weshalb wir hier kurz auf diesen Punkt eingehen müssen. Zunächst ist zu bemerken, dass nicht alle oben erwähnten Substanzen in gleicher Weise auf das Complement wirken. Während wir bei einigen dieser Substanzen eine physikalische Absorption annehmen müssen, handelt es sich bei anderen um eine echte biologische Complementbindung, die nur scheinbar ohne Vermittelung eines Amboceptors durch das Antigen selbst erfolgt. Es wird hierbei oft übersehen, dass wir garnicht in der Lage sind, Antigen und Complement allein miteinander zu mischen, weil in dem complementhaltigen Normalserum stets ausser dem Complement auch Normalamboceptor vorhanden ist. Es entsteht nun die Frage, ob und wie die rein physikalische Absorption von der biologischen Bindung zu unterscheiden ist. Der Weg, den wir einschlugen, war folgender. Da die Complementbindung proportional der Menge der bindenden resp. absorbirenden Substanz zu sein pflegt, so stellten wir diejenige Menge der zu untersuchenden Substanz fest, die nicht mehr ausreicht, um für sich allein Complemente zu fixiren. Hierauf setzten wir inactives Normalserum und Complement zu dieser unterbindenden Dosis zu, d. h. wir wiederholten den Versuch mit der Abänderung, dass wir die Zahl der Normalamboceptoren vermehrten. In den Fällen nun, in denen unter dem Einfluss der vermehrten Normalamboceptoren die unterbindende Quantität der untersuchten Substanz deutlich Complement zu binden vermag, wie wir dies bei Glykogen und gewissen Albumosen gesehen haben, liegt der Gedanke nahe, dass es sich um einen biologischen Vorgang handelt, während wir beim Ausbleiben der Complementbindung mit Sicherheit sagen können, dass die bei höherer Dosis der untersuchten Substanz auftretende Complementfixation keine biologische, sondern eine physikalisch-chemische Reaction ist. Also beispielsweise wir bestimmten, dass 0,002 Glykogen allein nicht mehr im Stande ist Complement zu binden und die Hämolyse zu hemmen, während grössere Quantitäten von Glykogen dies thun. — Setzten wir nun aber zu dieser allein nicht mehr bindenden Menge von Glykogen etwas normales inactivirtes Kaninchenserum zu, und zwar gleichfalls in einer für sich nicht hemmenden Menge, so trat nun unter der Combination dieser beiden Factoren deutliche Complementbindung und Hemmung der Hämolyse auf. — Um eine Summirung zweier an sich nicht bindender Dosen konnte es sich dabei nicht handeln, da selbst mehrfache Multipla der verwendeten Dosen jede für sich allein die Hemmung nicht ergaben, diese war vielmehr in diesen Fällen eine Folge der Combination des betreffenden Nährstoffes mit dem normalen Serum.

Digitized by Google

Umständen nicht möglich mit Hülfe der Präcipitinreaction zu entscheiden, welche Gruppirung hierbei angegriffen wird. Da jedoch gerade die peptische Verdauung die Form ist, welche im Organismus in erster Reihe auf die Nährstoffe einwirkt, so ist gerade die Entscheidung der Frage, ob die Abbauproducte der peptischen Verdauung noch als Antigen zu wirken vermögen und noch artspecifisch sind, von besonderem Interesse.

Es musste sich daher empfehlen, als in neuerer Zeit die Aufmerksamkeit auf die bereits vor 6 Jahren von Bordet und Gengou (10) veröffentlichte Methode der Complementfixation zum Nachweis von Antikörpern von Amboceptorenbau gelenkt wurde, diese Methode auch für das Studium der Beziehungen von Körpersäften und Nährstoffen verschiedener Art heranzuziehen, zumal Gengou (11) selbst bereits bezüglich einer Reihe von Nährstoffen eiweissartiger Natur, wie Milch und Fibrinogen nachgewiesen hat, dass sich beim Immunisirungsprocess nicht nur Präcipitine, sondern auch Amboceptoren zu bilden vermögen.

Das Wesen der Bordet-Gengou'schen Methode besteht bekanntlich darin, dass durch den Zusammentritt einer Antigensubstanz mit einer einpassenden bindenden Substanz von Amboceptorenbau eine erhöhte Avidität für das in den normalen Körpersäften vorhandene Complement entsteht, sodass das Complement an die Verbindung Antigen + Amboceptor fest verankert wird. Die Complementbindung weisen Bordet und Gengou dadurch nach, dass sie nach einem gewissen Zeitintervall Erythrocyten und eine genau bestimmte Menge eines specifischen hämolytischen Serums zusetzen, das durch Erhitzen auf 56° inactivirt, d. h. seines Complements beraubt wird. Da das inactive Hämolysin nur bei Gegenwart von freiem Complement die Erythrocyten aufzulösen vermag, so besitzen wir in dem Eintreten oder Ausbleiben der Hämolyse ein Reagens von ausserordentlicher Feinheit für den Nachweis, ob in dem Gemisch freies Complement vorhanden war oder nicht. Der Nachweis von freiem Complement erlaubt aber Rückschlüsse darauf, ob in der zu untersuchenden Flüssigkeit der vermuthete amboceptorartige Antikörper vorhanden war oder nicht. Hierbei kommen in sehr weitgehendem Maasse Mengenverhältnisse in Frage, indem nicht stets alles Complement gebunden wird, sondern oft nur ein Theil desselben. Dieses äussert sich dann darin, dass die Hämolyse nicht vollständig ausbleibt, sondern dass eine mehr oder minder unvollständige Hämolyse eintritt.

Bei der ganzen Versuchsanordnung, deren Details weiter unten gegeben werden sollen, spielen die quantitativen Verhältnisse eine ausschlaggebende Rolle, da sehr viele Substanzen die Fähigkeit haben, Complement zu binden, wie dies Wilde (12) für erhitzte Bakterienemulsionen und Aleuronat, v. Dungern (13) für Hefe, v. Lingels-

---

stärksten Niederschlag hervorrief, auch mit den anderen die stärkste Fällung gab; 2. zum Verdauungsproduct in dem Sinne, dass von den verschiedenen Lösungen diejenige, die mit einem Serum den stärksten Niederschlag gab, auch mit den übrigen das stärkste Präcipitat erzeugte.

Digitized by Google

heim (14) für Carrageenschleim und Wendelstadt (15) für Glykogen, Inulin und Wittepepton gezeigt haben. In gleicher Weise wie die angeführten Substanzen vermögen zahlreiche andere zu wirken, so Tuberkulin [Wassermann und Bruck (16)], natürliche und künstliche Aggressine [Citron (17)], Colloide [Landsteiner und Stankovic (18)], ja Uhlenhuth (19) konnte selbst für Sackleinwand scheinbar das gleiche Phänomen beobachten.

Diese Erscheinung hat, wie wir aus der Litteratur und aus zahlreichen persönlichen Mittheilungen wissen, zu einer gewissen Verwirrung und Unsicherheit geführt, weshalb wir hier kurz auf diesen Punkt eingehen müssen. Zunächst ist zu bemerken, dass nicht alle oben erwähnten Substanzen in gleicher Weise auf das Complement wirken. Während wir bei einigen dieser Substanzen eine physikalische Absorption annehmen müssen, handelt es sich bei anderen um eine echte biologische Complementbindung, die nur scheinbar ohne Vermittelung eines Amboceptors durch das Antigen selbst erfolgt. Es wird hierbei oft übersehen, dass wir garnicht in der Lage sind, Antigen und Complement allein miteinander zu mischen, weil in dem complementhaltigen Normalserum stets ausser dem Complement auch Normalamboceptor vorhanden ist. Es entsteht nun die Frage, ob und wie die rein physikalische Absorption von der biologischen Bindung zu unterscheiden ist. Der Weg, den wir einschlugen, war folgender. Da die Complementbindung proportional der Menge der bindenden resp. absorbirenden Substanz zu sein pflegt, so stellten wir diejenige Menge der zu untersuchenden Substanz fest, die nicht mehr ausreicht, um für sich allein Complemente zu fixiren. Hierauf setzten wir inactives Normalserum und Complement zu dieser unterbindenden Dosis zu, d. h. wir wiederholten den Versuch mit der Abänderung, dass wir die Zahl der Normalamboceptoren vermehrten. In den Fällen nun, in denen unter dem Einfluss der vermehrten Normalamboceptoren die unterbindende Quantität der untersuchten Substanz deutlich Complement zu binden vermag, wie wir dies bei Glykogen und gewissen Albumosen gesehen haben, liegt der Gedanke nahe, dass es sich um einen biologischen Vorgang handelt, während wir beim Ausbleiben der Complementbindung mit Sicherheit sagen können, dass die bei höherer Dosis der untersuchten Substanz auftretende Complementfixation keine biologische, sondern eine physikalisch-chemische Reaction ist. Also beispielsweise wir bestimmten, dass 0,002 Glykogen allein nicht mehr im Stande ist Complement zu binden und die Hämolyse zu hemmen, während grössere Quantitäten von Glykogen dies thun. — Setzten wir nun aber zu dieser allein nicht mehr bindenden Menge von Glykogen etwas normales inactivirtes Kaninchenserum zu, und zwar gleichfalls in einer für sich nicht hemmenden Menge, so trat nun unter der Combination dieser beiden Factoren deutliche Complementbindung und Hemmung der Hämolyse auf. — Um eine Summirung zweier an sich nicht bindender Dosen konnte es sich dabei nicht handeln, da selbst mehrfache Multipla der verwendeten Dosen jede für sich allein die Hemmung nicht ergaben, diese war vielmehr in diesen Fällen eine Folge der Combination des betreffenden Nährstoffes mit dem normalen Serum.

Digitized by Google

Es ergiebt sich hieraus als selbstverständliche Consequenz, dass man von jeder Substanz sich zunächst überzeugt, ob und in welchem Grade sie ohne Zusatz eines inactiven Normal- oder Immunserums Complement zu binden vermag. Es genügt jedoch keineswegs eine derartige Bestimmung einmal zu machen und das so gewonnene Resultat dann als feststehende Norm anzusehen. Es liegt vielmehr in dem Wesen der Methodik begründet, dass die unterbindende Dosis schwankt, selbst wenn es sich um Substanzen handelt, die nicht in sich selbst die Ursache zu Veränderungen tragen, oder unter dem Einfluss der Atmosphäre, von Licht und Temperatur solche eingehen. Alle mit der Complementbindungsmethode möglichen Resultate sind nur relative Werthe, sie drücken das Verhältniss der Bindungsaffinität zwischen dem Complex von Antigen-Amboceptor und dem Complex Hämolysin-Blut zum Complement aus. Da nun von den fünf in Betracht kommenden Factoren (Antigen, Amboceptor, Complement, Hämolysin und Blut) selbst bei genauester Arbeitstechnik einige wie das Complement, der hämolytische Amboceptor und das Blut, Schwankungen unterliegen, so ergiebt sich daraus die Unmöglichkeit, Werthe, die an einem Tage gefunden werden, ohne weiteres auf einen anderen Tag zu übertragen. Dieses gilt selbst, wenn man das hämolytische Serum aufbewahrt und bei einer erneuten Austitrirung denselben Titer für die Hämolyse wie vordem findet. Es ist nämlich möglich, dass der Titer erhalten bleibt, die Avidität zu dem Erythrocyten aber geringer wird und dass folglich bei dem Complementbindungsversuch sich nun leichter Bindungen des Complements an den Antigen-Amboceptorcomplex nachweisen lassen, indem schwache, lockere Bindungen desselben nun nicht mehr gelöst werden. Es ergeben sich auf diese Weise leicht Trugschlüsse. Nehmen wir z. B. an, dass man, um den Nachweis der Entstehung von Immunkörpern in einem Serum zu führen, in der Weise verfährt, dass man einem Thiere Serum entzieht, dann eine Injection des Antigens macht und nach z. B. 8 Tagen erneut Serum entzieht und dann findet, dass während vor der Injection des Antigens das Normalserum in der Dosis 0,2 ccm die nicht complementbindende Dosis von 0,1 ccm Antigen zur Complementbindung befähigt hat, jetzt das Immunserum in der Dosis von 0,1 ccm die gleiche Wirkung entfaltet, so ist damit noch keineswegs der Nachweis geliefert, dass sich der Gehalt an Amboceptoren verdoppelt habe, denn in den 8 Tagen kann sich, selbst wenn die anderen Factoren constant geblieben sein sollten, die Avidität des Hämolysins zu den Erythrocyten um die Hälfte vermindert haben und so eine Steigerung der Avidität der Verbindung Antigen-Amboceptor vorgetäuscht werden. Es ist deshalb folgende Versuchsanordnung nothwendig:

1. Es ist der Gehalt an Amboceptoren des Normalserums bei dem Thiere vor der Injection zu bestimmen.

2. Es ist der Gehalt an Amboceptoren desselben Serums noch einmal an dem Tage zu bestimmen, an dem das Immunserum austitrirt wird.

Selbst diese Versuchsanordnung ist noch nicht beweisend, denn

Digitized by Google

durch die Aufbewahrung des Normalserums während der 8 Tage kann sich die Avidität der Amboceptoren zum Antigen verringern und so beim Vergleich mit dem frischen Immunserum eine Vermehrung von Amboceptoren in letzterem vorgetäuscht werden. Es ist deshalb noch eine weitere Untersuchung nothwendig. Man muss nämlich noch ein anderes, frisch entzogenes Normalserum zum Vergleich heranziehen. Da aber der Gehalt des Normalserums an Amboceptoren bei verschiedenen Thierindividuen recht verschieden sein kann, so genügt ein Serum keineswegs hierzu, weil so dem Zufall ein zu weiter Spielraum bleibt, es müssen vielmehr eine ganze Reihe von verschiedenen Normalseris zum Vergleich untersucht werden.

Nur Versuche, die mit Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte sowie folgender Controlen angestellt werden, berechtigen zu Schlüssen[1]).

Controle I. Doppelte Menge Antigen + Complement + Hämolysin + Blut; hier darf keine oder nur eine geringe Hemmung der Hämolyse eintreten.

Controle II. Doppelte Menge Antikörper (Immunserum) + Complement + Hämolysin + Blut; hier darf ebenfalls keine oder nur eine geringe Hemmung eintreten.

Diese beiden Controlen sind deswegen nothwendig, um den Summirungseinwand auszuschliessen, d. h. dass es sich bei der Hemmung garnicht um eine durch Zusammentreten von Antigen und Antikörper bewirkte Complementbindung, sondern um eine durch Vermehrung des auch in der zu untersuchenden Flüssigkeit enthaltenen Antigens und hierdurch bewirkter Complementfixation handelt.

Controle III. Das auf Antikörper zu untersuchende Kaninchenserum muss bezüglich seines normalen hämolytischen Vermögens für Hammelblut austitrirt sein. Es genügt eine einmalige Bestimmung. Diese Controle ist nothwendig, weil die meisten Kaninchensera normaler Weise Hammelblutkörperchen lösen, also einen normalen hämolytischen Amboceptor für Hammelblut besitzen. Hierbei kommen oft bedeutende Unterschiede vor; so haben zwar in unseren Versuchen die meisten Sera erst bei 0,2 oder 0,1 ccm 1 ccm 5proc. Hammelblut bei Gegenwart von 0,1 ccm Meerschweinchencomplement aufzulösen vermocht, gelegentlich kamen aber auch Sera zur Beobachtung, die einen hämolytischen Titer von 0,01 ccm hatten. Es ist klar, dass ein so stark hämolytisches Serum bei der gleichen Versuchsanordnung einen viel schwächeren Gehalt an Antiglykogen z. B. vortäuschen wird als ein anderes Kaninchenserum, dssen hämolytischere Titer 0,2 ccm ist.

---

1) Leider hat Fleischmann (9) in seiner bereits oben citirten Arbeit bei den mit Hülfe der Bordet-Gengou'schen Methode der Complementfixation ausgeführten Versuchen die wichtigste Controle nicht angestellt, indem er die Prüfung eines normalen Kaninchenserums unter den gleichen Versuchsbedingungen unterliess. Das scheinbar so auffallende Verhalten des Röhrchens 7 des Fleischmann'schen Versuchs könnte einfach darauf zurückzuführen sein, dass 0,2 ccm des inactiven Kaninchenserums die Hämolyse hemmte, während 0,1 ccm hierzu noch nicht ausreichte. Es würde sich also hier um eine Summirung und nicht um eine specifische Wirkung gehandelt haben.

Digitized by Google

Wir haben daher von dem Zeitpunkte ab, als uns die Bedeutung dieser Controle klar wurde, bei jedem Kaninchen, bevor wir es vorzubehandeln begannen, den hämolytischen Titer bestimmt und für vergleichende Untersuchungen nur solche Thiere gewählt, die einen annähernd gleichen Titer besassen.

Aber selbst, wenn man diese Vorsichtsmaassregeln unterlassen hat, ist diese Controle oft nützlich. Nehmen wir den Fall an, dass zwei Sera scheinbar den gleichen Gehalt an Antiglykogen haben, es zeigt sich aber, dass das Serum I zehnmal so viel Hämolysin als das Serum II hat, so ergiebt sich daraus der Schluss, dass das Serum I in Wirklichkeit auch mehr Antiglykogen enthält, da es sonst schwächer hätte erscheinen müssen als Serum II.

Controle IV. Hämolysin + Complement + Blut.

Controle V. Complement + Blut.

Controle VI. Kochsalzlösung + Blut.

Leider sind nicht alle unsere Versuche mit Berücksichtigung aller nothwendigen Cautelen angestellt worden. Es rührt dies daher, dass uns zu der Zeit, als wir diese Versuche begannen (Januar 1906), die Fehlerquellen zum grössten Theil noch unbekannt waren. Erst im Laufe der hier veröffentlichten Untersuchungen lernten wir die zahlreichen Schwierigkeiten der Methodik kennen, und nur bei den später ausgeführten Experimenten konnten wir die Erfahrungen, die wir bei der Anstellung unserer zahlreichen Versuche erworben hatten, verwerthen.

Da für die Nachprüfung unserer Resultate die von uns angewandte Technik von ausschlaggebender Bedeutung ist und jede, auch geringfügige Abweichung einen Vergleich ausschliessen würde, so geben wir im Folgenden eine detaillirte Beschreibung unserer Methodik.

Wir verfuhren stets so, dass wir jede der 5 für einen Versuch in Betracht kommenden Substanzen auf die Menge von 1 ccm brachten. Fällt eine der Substanzen aus, so tritt an deren Stelle 1 ccm 0,85 proc. Kochsalzlösung. Die Reihenfolge des Zusatzes der Substanzen war stets folgende: Antigen, hypothetischer Amboceptor, Complement. Hierauf 1 Stunde Brütschrank zur Bindung des Complements. Dann Zusatz von Hämolysin und Blut. Gutes Durchschütteln. 2 Stunden Brütschrank und bis zum anderen Morgen auf Eis.

Das Antigen wurde von uns, sofern es sich nicht um Serum handelte, in Trockensubstanz aufbewahrt und jedesmal am Tage des Versuchs eine genau abgewogene Menge aufgelöst.

Die auf Amboceptoren zu prüfenden Sera wurden meist so gewonnen, dass das Blut am Versuchstage entzogen und nach dem Gerinnen centrifugirt und dann sofort inactivirt wurde. Namentlich das Inactiviren durch Erhitzen ist bei den Complementbindungsversuchen absolut nothwendig, es genügt nicht, active Sera längere Zeit stehen zu lassen, um sie zu inactiviren. Vielmehr sind solche Sera oft für den Bindungsversuch ganz unbrauchbar, indem sie selbst ohne Zusatz von Antigen die Hämolyse zu hemmen vermögen.

Als hämolytisches System benutzten wir Hammelblut, Kaninchenhämolysin und Meerschweinchencomplement. Zur Herstellung des hämo-

Digitized by Google

lytischen Serums wurden Kaninchen intravenös mit zweimal gewaschenen Hammelerythrocyten vorbehandelt. 3—4 derartige Injectionen in Zwischenräumen von 5 Tagen genügen meist, um sehr hochwerthige Sera (Titer 1 : 1000—1 : 5000) zu erhalten. 8 Tage nach der letzten Injection wird das Thier entblutet, das Serum in Mengen von 1—2 ccm in Reagensgläschen abgefüllt und $^1/_2$ Stunde auf 56° C. erhitzt. Hierauf wird der Titer des Serums bestimmt. Nach 4 Tagen wird die Titration des Serums wiederholt. Die Titration geschieht in der Weise, dass 1 ccm Serumverdünnung mit 1 ccm normalen frischen Meerschweinchenserums in der Verdünnung 1 : 10 und 1 ccm 5proc. zweimal gewaschener Hammelblutkörperchenaufschwemmung miteinander gemischt werden und hierauf die Gesammtflüssigkeitsmenge auf 5 ccm durch Zusatz von 2 ccm 0,85proc. Kochsalzlösung gebracht wird. Die Ablesung des Titers erfolgt nach zweistündigem Aufenthalt der Mischung im Brutschrank bei 37°. Ein hämolytisches Serum sollte für Complementbindungsversuche frühestens 4 Tage nach der Entnahme in Verwendung kommen, weil der Titer oft in den ersten Tagen sich ändert, dann aber längere Zeit constant zu bleiben pflegt.

Für den Bindungsversuch wird von uns stets die doppelt lösende Dosis Hämolysins verwandt.

Mit dieser Methodik nun schritten wir zur Untersuchung einer ganzen Reihe von Nährstoffen, wie Gelatine, Glykogen, Albumosen, Peptonen, Lecithin und Fett. Alle diese Substanzen hatten mit einer Ausnahme (Seidenpepton) die Eigenschaft, durch Complementbindung resp. Absorption antihämolytisch zu wirken. Besonders war dies bei dem Fett und dem Lecithin[1]) der Fall, wenn man wässrige Emulsionen hierzu verwendete. Wie bereits oben dargelegt, liegt nach unserer Auffassung hier ein physikalisches Phänomen vor, das nur eine äussere Aehnlichkeit mit der biologischen Bindung besitzt. Trotz vielfacher Bemühungen konnten wir bisher bei diesen Substanzen mit Hülfe der Bordet-Gengou'schen Methode keine Beziehungen zu gewissen Serumsubstanzen feststellen, weder im Serum von unbehandelten Kaninchen noch im Serum von Thieren, die lange Zeit subcutane Injectionen von Lecithin oder Oel bekommen hatten.

Ueber die Gelatine müssen wir uns kurz fassen, da nur wenige informatorische Vorversuche angestellt wurden, aus denen sich jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit biologische Beziehungen zu Normal- und selbst zu Immunamboceptoren vermuthen lassen. Wir behalten uns die weitere Bearbeitung dieses Kapitels vor.

---

1) Das hier Gesagte bezieht sich nur auf das von uns benutzte Lecithin-Agfa. Ueber andere Präparate haben wir keine Erfahrungen. — Es sei hier bemerkt, dass, wenn man zu nicht mehr hemmenden Dosen Lecithin (bei uns war dies die Menge von 0,0001 g) 0,1 oder 0,2 ccm inactiven Serums, das am selben Tage entnommen worden, zufügt, man gelegentlich ganz schwache Hemmungen der Hämolyse beobachten kann. Wiederholungen, die mit dem gleichen Serum an folgenden Tagen vorgenommen wurden, ergaben dann aber stets negative Resultate. Wir sind bis auf Weiteres nicht geneigt, in diesen Hemmungen die Wirkung von amboceptorenartigen Substanzen zuzunehmen.

Digitized by Google

Den wichtigsten Theil der vorliegenden Untersuchungen bilden unsere Studien über Glykogen und einige Albumosen- und Peptonpräparate, die der peptischen Verdauung unterlegen waren, sowie über Drüsen- und Seidenpepton.

Glykogen.

Die meisten unserer Versuche wurden mit einem von der Firma Merck in Darmstadt bezogenen und als Glycogenum purissimum bezeichneten Präparat angestellt, über dessen Herstellungsweise uns nichts bekannt ist. Eine im Laboratorium des Geh. Regierungsrathes Prof. Proskauer vom Assistenten des Instituts Dr. Seligmann vorgenommene chemische Untersuchung des Präparates ergab, dass dieses frei von Eiweiss war, aber Spuren von Stickstoff enthielt. Das Präparat löst sich in 0,85proc. Kochsalzlösung bei Zimmertemperatur gut auf und giebt eine gleichmässige, opalescirende Lösung.

In Bestätigung der Versuche Wendelstadt's (15) fanden wir, dass Glykogen allein Complement zu binden vermag. Für das von uns angewandte hämolytische System von Titer 1 : 1000, das wir in der Menge von 1 : 500 für den grössten Theil der Bindungsversuche mit diesem Glykogen benutzen konnten, fanden wir, dass erst die Menge von 0,002 g Glykogen (d. h. 1 ccm der Lösung von 0,2 g Glykogen auf 100 ccm 0,85proc. Kochsalzlösung) nicht mehr genügte, um Complement zu binden, d. h. der Zusatz von 0,002 g Glykogen Merck störte in unseren Versuchen nicht die Hämolyse. Es ist selbstverständlich, dass hier von einer absoluten Zahl keine Rede ist, dass vielmehr für jedes System erst durch Versuche die nicht mehr complementbindende Dosis des Glykogens eigens festgestellt werden muss. Auch bei uns war an den verschiedenen Tagen keineswegs dasselbe Verhalten vorhanden, trotzdem wir mit demselben hämolytischen Serum arbeiten konnten, aber die Schwankungen waren einerseits nur geringfügig, andererseits ergaben immer wieder ausgeführte Wiederholungen eine so übereinstimmende Constanz der Resultate, dass uns trotz der grossen Unsicherheit der Bordet-Gengou'schen Methode gewisse Schlüsse möglich wurden. Der wichtigste Schluss, den wir machen konnten, war der, dass der Zusatz inactiven normalen Kaninchenserums zu der nicht mehr bindenden Dosis Glykogen Complementbindung bewirkt. Dieses Phänomen steht in vollkommener Analogie zu den bei bactericiden und Eiweissimmunseris beobachteten Erscheinungen und legt den Gedanken nahe, dass es sich hier um die Wirkung einer im normalen Serum vorkommenden Substanz von amboceptorartiger Wirkung handelt. Wie sich aus dem folgenden Protokoll ergiebt, ist der Gehalt der normalen Sera an solchen Glykogenamboceptoren, wie wir, ohne uns präjudiciren zu wollen, diese Substanzen vorläufig nennen wollen, meist nur gering. Von den 11 untersuchten Seris hatten nur drei den Titer 0,06 ccm, zwei den Titer 0,08 bis 0,1 ccm und sechs einen Titer, der über 0,1 ccm lag, wobei wir unter Titer des Serums die Serummenge verstehen, deren Zusatz zu einer nicht mehr hemmenden Dosis Glykogen diese zur hemmenden macht.

Digitized by Google

Normal-Sera.

Glykogen	Serum	Complement	Hämolytisches Serum	Blut pCt.	Serum I Prüfung am 4. 2. 06	Serum II Prüfung am 4. 2. 06	Serum III Prüfung am 4. 2. 06	Serum IV Prüfung am 4. 2. 06	Serum VII Prüfung am 8. 2. 06	Serum VIII Prüfung am 8. 2. 06	Serum XII Prüfung am 21. 2. 06	Antipepton I Prüfung am 8. 3. 06	Serum A 10. 3. 06	Serum B 10. 3. 06	Maltose Normal 10. 3. 06
0,002	0,5	0,1	0,002	5	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—
0,002	0,4	0,1	0,002	5	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,002	0,3	0,1	0,002	5	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—
0,002	0,2	0,1	0,002	5	Kuppe	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—
0,002	0,18	0,1	0,002	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,002	0,16	0,1	0,002	5	**Kuppe**	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,002	0,15	0,1	0,002	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,002	0,14	0,1	0,002	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,002	0,12	0,1	0,002	5	**incompl.**	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,002	0,10	0,1	0,002	5	compl.	Kuppe	**Kuppe**	**f. compl.**	compl.	Kuppe	kl. Kuppe	compl.	compl.	compl.	**incompl.**
0,002	0,09	0,1	0,002	5	—	—	—	—	compl.	—	incompl.	—	—	—	—
0,002	0,08	0,1	0,002	5	—	Kuppe	**f. compl.**	compl.	compl.	**incompl.**	incompl.	compl.	compl.	compl.	**f. compl.**
0,002	0,07	0,1	0,002	5	—	—	—	compl.	compl.	—	**incompl.**	compl.	compl.	compl.	—
0,002	0,06	0,1	0,002	5	compl.	**incompl.**	compl.	compl.	compl.	**incompl.**	**incompl.**	compl.	compl.	compl.	compl.
0,002	0,05	0,1	0,002	5	—	—	compl.	—	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
0,002	0,04	0,1	0,002	5	—	compl.	—	—	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
0,002	0,03	0,1	0,002	5	—	compl.	—	—	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
0,002	0,02	0,1	0,002	5	—	compl.	—	—	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
0,002	0,01	0,1	0,002	5	—	compl.	—	—	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
0,002	—	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
Controlen —	0,5	—	—	—	incompl.	—	compl.	—	—	—	—	—	—	—	—
—	0,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	0,3	—	—	—	compl.	compl.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	0,2	—	—	—	compl.	compl.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	0,1	—	—	—	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	f. compl.	compl.	compl.	compl.	compl.

Digitized by Google

Zur Erklärung dieser und der folgenden Tabellen sei bemerkt, dass

0 = vollständige Hemmung der Hämolyse,

Kuppe = unvollständige Hemmung der Hämolyse mit Bildung einer Kuppe ungelöster Erythrocyten,

incomplet = incomplete Hämolyse, ohne deutliche Kuppenbildung,

complet = complete Hämolyse

darstellt.

Nachdem durch diese Versuche das Vorhandensein von bindenden Amboceptoren für unser Glykogen im normalen Serum wahrscheinlich gemacht war, versuchten wir Sicherheit darüber zu gewinnen, ob es sich hier um echte Amboceptoren handelt, indem wir uns bemühten durch Vorbehandlung von Thieren mit Glykogen eine specifische Steigerung dieser glykogenbindenden Substanzen im Serum zu erhalten.

Zu diesem Zwecke gingen wir in der Weise vor, dass wir Kaninchen subcutan und intravenös in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöstes Glycogen. puriss. Merck injicirten und dann nach einer gewissen Zeit das Serum dieser Thiere austitrirten. In den späteren Versuchen (Kaninchen No. 3—6) verfuhren wir so, dass wir vor der ersten Injection den Thieren Serum entzogen und dieses, sowohl gleich nach der Entnahme, als auch später zusammen mit dem Immunserum prüften. Ausserdem wurden dann zum Vergleich noch frisch entzogene Normalsera, wie bereits oben dargelegt, in den Versuch gezogen. Das Serum, das bei verschiedenen Aderlässen gewonnen wurde, wurde auf Eis aufgehoben, um später erneut geprüft zu werden. Alle diese Einzelheiten sind aus folgenden Protokollen ersichtlich. Als besonders wichtig erachten wir den Vergleich der an demselben Tage ausgeführten Untersuchungen untereinander.

Versuch 1.

Glykogen-Kaninchen No. 1.

18. 1. 06.	1.	Injection:	0,1 g	Glykogen	subcut.	
22. 1. 06.	2.	„	0,04 g	„	intravenös.	
26. 1. 06.	3.	„	0,04 g	„	„	1. 2. Serum entnommen. Titer: 4. 2. 0,04, 7. 2. 0,04.
2. 2. 06.	4.	„	0,08 g	„	„	6. 2. Serum entnommen. Titer: 7. 2. 0,04.
9. 2. 06.	5.	„	0,2 g	„	subcut.	9. 2. Serum entnommen. Titer: 10. 2. 0,06.
20. 2. 06.	6.	„	0,3 g	„	„	14. 2. Serum entnommen. Titer: 14. 2. 0,04.

Digitized by Google

Resultat der Hämolyse.

	Glykogen	Antiglykogen-Serum	Complement	Hämolytisches Serum	Blut pCt.	Nach der 3. Inject. Prüfung am 4. 2. 06.	Nach der 4. Inject. 1. Aderlass Prüfung am 4. 2. 06.	Nach der 4. Inject. 2. Aderlass Prüfung am 10. 2. 06.	Nach der 5. Inject. Prüfung am 14. 2. 06.	Nach der 6. Inject. Prüfung am 28. 2. 06.
	0,002	0,2	0,1	0,002	5	0	0	—	—	—
	0,002	0,15	0,1	0,002	5	0	0	—	—	—
	0,002	0,10	0,1	0,002	5	0, l. H.	0, l. H.	—	—	—
	0,002	0,08	0,1	0,002	5	0, l. H.	0, l. H.	**Kuppe**	—	—
	0,002	0,06	0,1	0,002	5	Kuppe	Kuppe	**f. compl.**	—	**incompl.**
	0,002	0,05	0,1	0,002	5	**incompl.**	**Kuppe**	compl.	**f. compl.**	compl.
	0,002	0,04	0,1	0,002	5	**f. compl.**	**f. compl.**	compl.	**f. compl.**	compl.
	0,002	0,03	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
	0,002	0,02	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
	0,002	0,01	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
Control.	0,002	—	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
Control.	—	0,2	0,1	0,002	5	compl.	—	—	compl.	compl.
Control.	—	0,1	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.

Aus diesem Protokoll ergiebt sich, dass der Titer dieses Serums verschiedentlich 0,05—0,04 ccm betrug. Da der Titer vor der Behandlung nicht bekannt war und durch weitere Injectionen kein Ansteigen desselben beobachtet wurde, so erlaubt dieses Protokoll keine weiteren Schlüsse. Nach der 6. Injection scheint der Titer geringer geworden zu sein (0,06 ccm).

Versuch 2.

Glykogen-Kaninchen No. 2.

Vorbehandlung.

18. 1. 06. 1. Injection: 0,1 g Glykogen subcut.
22. 1. 06. 2. „ 0,16 g „ „
26. 1. 06. 3. „ 0,16 g „ „ 1. 2. Serum entnommen.
Titer: 4. 2. 0,02, 5. 2. 0,03, 7. 2. 0,03.
2. 2. 06. 4. „ 0,12 g „ „ 6. 2. Serum entnommen.
Titer: 7. 2. 0,03, 8. 2. 0,02, 10. 2. 0,02.
9. 2. Serum entnommen.
Titer: 10. 2. 0,02, 14. 2. 0,03, 28. 2. 0,04.
9. 2. 06. 5. „ 0,20 g „ „ 14. 2. Serum entnommen.
Titer: 14. 2. 0,03, 22. 2. 0,04, 12. 3. 0,05.
20. 2. 06. 6. „ 0,3 g „ „ 27. 2. Serum entnommen.
Titer: 28. 2. $<$0,05.

Digitized by Google

Resultate

	Glykogen	Antiglykogen	Complement	Hämolytisches Serum	Blut pCt.	Nach d. 3. Injection Geprüft am 4. 2.	7. 2.
	0,002	0,1	0,1	0,002	5	0	0
	0,002	0,08	0,1	0,002	5	0	0
	0,002	0,06	0,1	0,002	5	0	0
	0,002	0,05	0,1	0,002	5	0, l. H.	0, l. H.
	0,002	0,04	0,1	0,002	5	0, l. H.	**Kuppe**
	0,002	0,03	0,1	0,002	5	**Kuppe**	**f. compl.**
	0,002	0,02	0,1	0,002	5	**f. compl.**	compl.
	0,002	0,01	0,1	0,002	5	compl.	compl.
Controlen	0,002	—	0,1	0,002	5	compl.	compl.
	—	0,1	0,1	0,002	5	compl.	compl.
	—	0,05	0,1	0,002	5	compl.	compl.
	—	0,03	0,1	0,002	5	compl.	compl.
	—	0,01	0,1	0,002	5	compl.	compl.

Auch bei diesem Kaninchen war der Serumtiter vor den Glykogeninjectionen nicht bestimmt worden. Nach der 3. und 4. Injection war ein Titer von 0,02—0,03 ccm, nach der 5. Injection ein Titer von 0,03—0,04 ccm und nach der 6. Injection ein Titer von 0,05 festzustellen. Am 4. 2. 06, an dem dieses Serum den Titer 0,02 und das des Kaninchens No. 1 den von 0,04 ccm hatte, zeigten 4 Sera normaler Controlthiere die Titer 0,12; 0,06; 0,08 und 0,1. Bemerkenswerth ist in diesem wie in dem vorigen Versuche, dass weitere Injectionen kein Ansteigen des Titers, sondern ein Abfallen desselben zu bewirken scheinen, ein Punkt, auf den wir noch weiter zurückkommen wollen.

Versuch 3.

Glykogen-Kaninchen No. 3. (Normalserum No. V.)

5. 2. 06. 1. Injection: 0,1 g Glykogen subcutan.
8. 2. 06. 2. „ 0,15 g „ „
12. 2. 06. 3. „ 0,30 g „ „
21. 2. 06. 4. „ 0,40 g „ „
6. 3. 06. †.

17. 2. Serum entzogen. Titer: 17. 2. 0,08.
18. 2. Serum entzogen. Titer: 19. 2. 0,09, 28. 2. >0,1.
27. 2. Serum entzogen. Titer: 28. 2. 0,06.

Digitized by Google

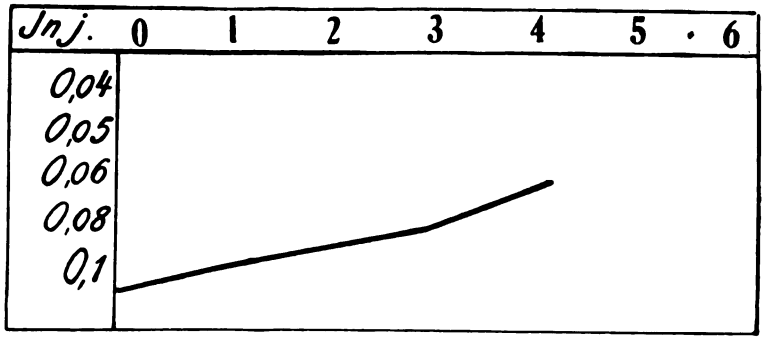
der Hämolyse (Versuch 2).

Nach d. 4. Injection 1. Aderlass Geprüft am		Nach d. 4. Injection 2. Aderlass Geprüft am			Nach d. 5. Injection Geprüft am		Nach der 6. Injection Geprüft am
7. 2.	10. 2.	10. 2.	14. 2.	28. 2.	14. 2.	22. 2.	28. 2.
0	0	0	0	0	0	—	—
0	0	0	0	0	0	—	—
0	0	0	0	0	0	—	—
0, l. H.	0	0	Kuppe	**Kuppe**	Kuppe	**kl. Kuppe**	compl.
Kuppe	0	0	**Kuppe**	**incompl.**	**Kuppe**	**incompl.**	compl.
f. compl.	**Kuppe**	**Kuppe**	**f. compl.**	compl.	**f. compl.**	compl.	compl.
compl.	**f. compl.**	**f. compl.**	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.

(Versuch 3).

Glykogen	Antiglykogen	Complement	Hämolytisches Serum	Blut pCt.	Vor der 1. Injection Prüfung am 5. 2.	Vor der 1. Injection Prüfung am 17. 2.	Nach der 3. Injection 1. Aderlass 17. 2. Prüfung am 17. 2.	Nach der 3. Injection 2. Aderlass 18. 2. Prüfung am 19. 2.	Nach der 3. Injection 2. Aderlass 18. 2. Prüfung am 28. 2.	Nach der 4. Inject. Prüfung am 28. 2.
0,002	0,2	0,1	0,002	5	0, l. H.	—	—	—	—	—
0,002	0,18	0,1	0,002	5	0, l. H.	—	—	—	—	—
0,002	0,16	0,1	0,002	5	0, l. H.	—	—	—	—	—
0,002	0,14	0,1	0,002	5	Kuppe	—	—	—	—	—
0,002	0,12	0,1	0,002	5	**Kuppe**	—	—	—	—	—
0,002	0,10	0,1	0,002	5	**Kuppe**	compl.	**Kuppe**	**Kuppe**	compl.	**Kuppe**
0,002	0,08	0,1	0,002	5	incompl.	compl.	**incompl.**	compl.	compl.	**incompl.**
0,002	0,06	0,1	0,002	5	incompl.	compl.	compl.	compl.	compl.	**incompl.**
0,002	0,05	0,1	0,002	5	incompl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
0,002	0.04	0,1	0,002	5	incompl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
0,002	0,03	0,1	0,002	5	incompl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
0,002	0,02	0,1	0,002	5	incompl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
0,002	0,01	0,1	0,002	5	—	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
Control. 0,002	—	0.1	0,002	5	**incompl.**	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
—	0,2	0,1	0,002	5	compl.	compl.	—	—	compl.	compl.
—	0,1	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.

Digitized by Google



Bei diesem Kaninchen zeigt sich ein Ansteigen des Titers im Laufe der Behandlung von 0,1 auf 0,08 und 0,06. Da jedoch auch normale Sera den Titer von 0,06 bei uns gelegentlich hatten, so darf dieses Ergebniss nicht überschätzt werden.

Versuch 4.

Glykogen-Kaninchen No. 4. (Normalserum No. IX.)

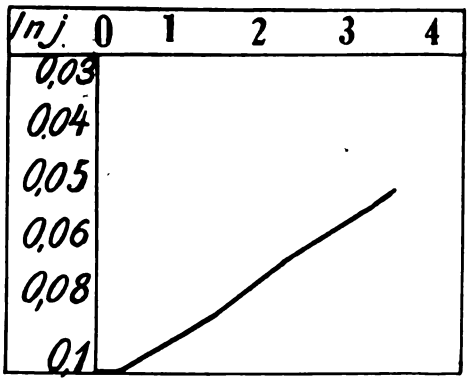
17. 2. 06. 1. Injection: 0,2 g Glykogen subcutan. Normalserum IX. Titer: 19. 2. 0,1, 5. 3. >0,1.

21. 2. 06. 2. „ 0,3 g „ „

26. 2. 06. 3. „ 0,4 g „ „ 4. 3. Serum entzogen. Titer: 5. 3. 0,05, 8. 3. 0,05.

	Glykogen	Antiglykogen	Complement	Hämolytisches Serum	Blut pCt.	Vor der 1. Injection Prüfung am 19. 2.	Vor der 1. Injection Prüfung am 5. 3.	Nach der 3. Injection Prüfung am 5. 3.	Nach der 3. Injection Prüfung am 8. 3.
	0,002	0,10	0,1	0,002	5	**incompl.**	compl.	0	0
	0,002	0,09	0,1	0,002	5	compl.	compl.	0	—
	0,002	0,08	0,1	0,002	5	compl.	compl.	0	—
	0,002	0,07	0,1	0,002	5	compl.	compl.	Kuppe	Kuppe
	0,002	0,06	0,1	0,002	5	compl.	compl.	**Kuppe**	**Kuppe**
	0,002	0,05	0,1	0,002	5	compl.	compl.	**incompl.**	**Kuppe**
	0,002	0,04	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.
	0,002	0,03	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.
	0,002	0,02	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.
	0,002	0,02	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.
Controlen	0,002	—	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.
	—	0,1	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.
	—	0,08	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.
	—	0,05	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.

Digitized by Google



Dieser Versuch ist sehr interessant, da hier das Ansteigen des Titers sehr deutlich ist. Vor der Behandlung war der Titer 0,1, nach 3 Injectionen fand sich der Titer 0,05.

Versuch 5.

Glykogen-Kaninchen No. 5. (Normalserum No. XII.)

21. 2. 1. Injection: 0,1 g Glykogen subcut. Normalserum XII. Titer: 21. 2. 0,06; 8. 3. 0,06.

26. 2. 2. „ 0,1 g „ intraven.

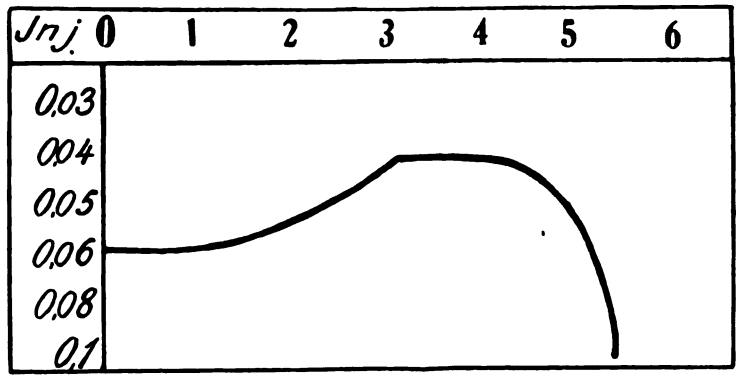
2. 3. 3. „ 0,1 g „ „ 7. 3. Serum entnommen. Titer: 8. 3. 0,04; 13. 3. 0,08.

7. 3. 4. „ 0,3 g „ subcut. 13. 3. Serum entnommen. Titer: 13. 3. 0,05.

13. 3. 5. „ 0,35 g „ „ 5. 4. Serum entzogen. Titer: > 0,1.

Glykogen	Antiglykogen	Complement	Hämolytisches Serum	Blut pCt.	Vor der 1. Injection		Nach der 3. Injection		Nach der 4. Inject.	Nach der 5. Inject
					Prüfung am 21. 2.	Prüfung am 8. 3.	Prufung am 8. 3.	Prüfung am 13. 3.	Prüfung am 13. 3.	Prüfung am 7. 4.
0,02	0.10	0.1	0,002	5	kl Kuppe	Kuppe	Kuppe	Kuppe	Kuppe	comp.
0,02	0,09	0.1	0,002	5	incompl.	Kuppe	Kuppe	—	—	—
0,02	0,08	0,1	0,002	5	incompl.	Kuppe	Kuppe	**incompl.**	Kuppe	compl.
0,02	0,07	0,1	0,002	5	**incompl.**	**Kuppe**	Kuppe	—	—	—
0,02	0,06	0,1	0,002	5	**incompl.**	**incompl.**	incompl.	compl.	**incompl.**	compl.
0,02	0,05	0,1	0,002	5	compl.	compl.	**incompl.**	—	**incompl.**	—
0,02	0,04	0,1	0,002	5	compl.	compl.	**incompl.**	—	compl.	—
0,02	0,03	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	—	compl.	—
0,02	0,02	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	—	compl.	—
0,02	0,01	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	—	compl.	—
Control. 0,02	—	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
	0.1	0,1	0,002	5	**f. compl.**	**compl.**	compl.	compl.	compl.	compl.
	0.08	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	—
	0,05	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	—

Digitized by Google



Vor der 1. Injection betrug der Titer also 0,06, nach der 3. Injection 0,04, nach der 4. Injection 0,05 und nach der 5. Injection war er höher als 0,1. In diesem Versuch tritt übrigens besonders deutlich die Abschwächung der aufbewahrten Sera hervor, indem dasselbe Serum am 8. 3. den doppelten Titer als am 13. 3. hatte.

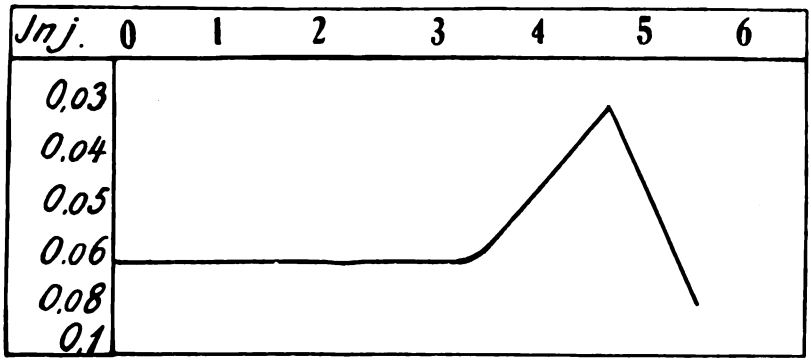
Versuch 6.

Glykogen-Kaninchen No. 6. (Normalserum No. XIII.)

21. 2.	1. Injection:	0,1 g	Glykogen subcut.		Normalserum XIII. Titer: 21. 2. 0,06; 9. 3. >0,1.
26. 2.	2. „	0,2 g	„	„	7. 3. Serum entnommen.
2. 3.	3. „	0,2 g	„	„	Titer: 9. 3. 0,06 (?); 13. 3. 0,06.
7. 3.	4. „	0,3 g	„	„	13. 3. Serum entnommen. Titer: 13. 3. 0,03.
14. 3.	5. „	0,35 g	„	„	5. 4. Serum entnommen. Titer: 7. 4. 0,08.

	Glykogen	Antiglykogen	Complement	Hämolytisches Serum	Blut pCt.	Vor der 1. Injection Prüfung am 21. 2.	Vor der 1. Injection Prüfung am 9. 3.	Nach der 3. Injection Prüfung am 9. 3.	Nach der 3. Injection Prüfung am 13. 3.	Nach der 4. Injection Prüfung am 13. 3.	Nach 5. Inj. Prüf. am 7.
	0,002	0,1	0,1	0,002	5	Kuppe	compl.	Kuppe	0, l. H.	0	inco
	0,002	0 09	0,1	0,002	5	kl. Kuppe	compl.	—	—	0	—
	0,002	0,08	0,1	0,002	5	incompl.	compl.	**f. compl.**	Kuppe	0	f. co
	0.002	0,07	0,1	0,002	5	**incompl.**	compl.	—	—	0	—
	0,002	0,06	0,1	0,002	5	**incompl.**	compl.	**spurweise Hemmung**	**kl. Kuppe**	0, l. H.	com
	0,002	0,05	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	—	Kuppe	com
	0,002	0,04	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	—	**kl. Kuppe**	com
	0,002	0,03	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	—	**f. compl.**	com
	0,002	0,02	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	—	compl.	com
	0,002	0,01	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	—	compl.	com
Controlen	0,002	—	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
	—	0,1	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
	—	0.08	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
	—	0,05	0,1	0,002	5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.

Digitized by Google



Vor der 1. Injection bestand ein Titer von 0,06; nach der 3. Injection blieb dieser Titer unverändert, nach der 4. Injection fand ein Ansteigen auf 0,03 statt und nach der 5. Injection fiel der Titer auf 0,08.

In nachstehender Tabelle fassen wir die Resultate von an 22 Kaninchen ausgeführten Serumtitrationen zusammen, von denen 15 Kaninchen normal und 7 mit Glykogen Merck vorbehandelt waren. Zur Erklärung der Tabelle sei bemerkt, dass wir mit einem + den Titer der unvorbehandelten und mit einem × den Titer der mit Glykogen vorbehandelten Thiere bezeichnen.

Serum-verdünnung	Normalsera															Immunsera						
	1.	2.	3.	4.	5.	7.	9.	11.	12.	Anti-pept.	A.	B.	Malt.	13	8.	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.
0,02																	×					
0,03																					×	
0,04																×				×		×
0,05																			×			
0,06		+							+					+	+			×				
0,07																						
0,08			+																			
0,09								+					+									
0,10				+	+		+															
0,12	+					+				+	+	+										
0,16																						
0,20																						

Aus dieser Tabelle ergiebt sich, dass von 15 normalen Kaninchenseris unter den bei unseren Versuchen vorhandenen Bedingungen kein einziges einen Titer von 0,05 oder weniger hatte, während von 7 Immunseris 6 0,05 und weniger hatten.

Wenn wir dieses auch keineswegs als einen zwingenden Beweis für das Vorhandensein einer immunisatorischen Steigerung der normal vorhandenen bindenden Gruppen gegen Glykogen Merck auffassen können, so müssen wir doch sagen, dass der Ausfall der Versuche sehr dafür spricht. Sicherlich ist das Ansteigen des Titers nur sehr gering. Sehr bemerkenswerth ist ferner das fast stets beobachtete Zurückgehen des Titers nach

Digitized by Google

weiteren Injectionen, ein Phänomen, das nicht vereinzelt dasteht, sondern das bisher bei allen Immunisirungsversuchen mit Substanzen, die im Organismus eine physiologische Rolle spielen (Fermenten, Eiweisssubstanzen) beobachtet und bereits von Ehrlich mit dem Ausdruck der „gemellen" Immunität eingehend gewürdigt worden ist. Da das Glycogen, puriss. nicht absolut rein war, sondern Spuren von Stickstoff enthielt, so entstand für uns die weitere Frage, ob die von uns beobachteten Erscheinungen auch für andere Glykogen-Präparate zutreffen würden, die keinen Stickstoff mehr enthielten. Als solches stand uns zunächst ein von Grübler bezogenes Glycogen. puriss. zur Verfügung, über dessen Herstellungsweise wir gleichfalls nichts aussagen können.

Wir immunisirten 2 Kaninchen mit diesem Glykogen und ein 3. Thier zum Vergleich mit Glykogen Merck. Am gleichen Tage entzogen wir dann allen 3 Thieren Serum und prüften dieses sowohl in seiner Wirkung auf das Grübler'sche als auch auf das Merck'sche Präparat. Hierbei zeigte sich, dass alle 3 Sera die nicht mehr bindende Dosis von 0,005 g Glykogen Grübler und 0,002 g Glykogen Merck zur bindenden Dosis umzugestalten vermochten. Diese Einwirkung lag jedoch innerhalb der normalen Grenzen, bei den durch Injection des Grübler'schen Präparates gewonnenen Seren, während das mit dem N-haltigen Glykogen erzeugte Serum eine deutlich höhere Beeinflussung des Bindungsvermögens zeigte. Der Titer war für das homologe Präparat 0,04 ccm und betrug für das Grübler'sche Präparat 0,06 ccm, wie sich aus dem folgenden Protokoll ergiebt.

Dieses Resultat berechtigt zu der Vermuthung, dass der N-Gehalt unseres Präparates für die immunisatorische Steigerung der glykogenbindenden Gruppen des Serums nicht ohne Einfluss ist, andererseits spricht der Umstand, dass das mit dem Merck'schen Präparat gewonnene Serum auch deutlich stärker als die anderen Sera auf das N-freie Glykogen Grübler wirkte, dafür, dass es sich nicht etwa um Antikörper gegen die N-haltige Verunreinigung des Glykogen Merck handelt, sondern vielmehr um glykogenbindende Substanzen.

Versuch 7.

Kaninchen VIII.

31. 3. 0,1 g Glykogen Grübler subcut.
5. 4. 0,2 g „ „ „
10. 4. 0,3 g „ „ „
15. 4. Serum entnommen (I).
19. 4. 0,3 g Glykogen subcut.

Kaninchen IX.

31. 3. 0,1 g
5. 4. 0,2 g } Glykogen Grübler subcut.
10. 4. 0,3 g
15. 4. Serum entzogen (II).
29. 4. †.

Kaninchen VII.

21. 3. 0,1 g
26. 3. 0,2 g } Glykogen Merck subcut.
31. 3. 0,3 g
9. 4. 0,4 g
15. 4. Serum entzogen.
23. 4. †.

Digitized by Google

17. 4. Prüfung der 3 Sera gegen Glykogen Merck und Glykogen Grübler.

Glykogen Grübler	Anti-Grübler-Glykogen I.	Anti-Grübler-Glykogen II.	Anti-Merck-Glykogen
0,005	**0,1** incompl.	**0,1** incompl.	0,1 incompl.
0,005	0,08 compl.	0,08 compl.	0,08 incompl.
0,005	0,06 compl.	0,06 compl.	**0,06** incompl.
0,005	0,04 compl.	0,04 compl.	0,04 compl.
0,005 compl.	—	—	—
—	0,1 compl.	0,1 compl.	0,1 compl.
Glykogen Merck			
0,002	0,1 kl. Kuppe	0,1 incompl.	0,1 Kuppe
0,002	0,08 kl. Kuppe	**0,08** f. compl.	0,08 Kuppe
0,002	**0,06** incompl.	0,06 compl.	0,06 Kuppe
0,002	0,04 compl.	0,04 compl.	**0,04** f. compl.
0,002	0,02 compl.	0,02 compl.	0,02 compl.
0,002 compl.	—	—	—

Ausser dem Grübler'schen Glykogen wurde noch ein von Herrn Dr. Seligmann nach der neuesten Pflüger'schen Methode hergestelltes Hundeglykogen von uns einige Mal untersucht. Auch dieses Präparat war frei von N-haltigen Verunreinigungen.

Versuch 8.

18. 4. Hundeglykogen. (Frei von N-Beimengung.) Nach Pflüger'scher Methode von Seligmann hergestellt.

Hundeglykogen	Normalserum I	Normalserum II
0,01	0,2 Spur Hemmung	0,2 kl. Kuppe
0,006	0,2 Spur Hemmung	0,2 kl. Kuppe
0,01	0,1 compl.	0,1 compl.
0,006	0,1 compl.	0,1 compl.
0,01 compl.	—	—
0,006 compl.	—	—
—	0,2 compl.	0,2 compl.
—	0,1 compl.	0,1 compl.

Hämolysin 1 : 1000.
Complement von Meerschweinchen 1 : 10.

Versuch 9. (6. 6.)

Hundeglykogen	Normalserum	Complement	Hämolysin	Hammelblut	
0,05	—	0,1	1 : 1500	1 ccm 5 pCt.	Kuppe
0,04	—	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	Kuppe
0,03	—	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	Kuppe
0,02	—	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	Kuppe
0,01	—	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	f. compl.
0,008	—	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.
0,006	—	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.

Digitized by Google

Hundeglykogen	Normalserum	Complement	Hämolysin	Hammelblut	
0,008	0,2	0,1	1 : 1500	1 ccm 5 pCt.	Kuppe
0,008	0,15	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	incompl.
0,008	0,1	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	incompl.
0,008	0,08	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.
—	0,4	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.
—	0,2	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.
—	0,1	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.

Bei der Vorbehandlung von Kaninchen mit dem Hundeglykogen konnte keine immunisatorische Steigerung festgestellt werden, dagegen gelang der Nachweis, dass die bindende Kraft dieses Glykogens durch Zusatz von normalem Serum gesteigert wird, es ist also diese Eigenschaft sicher nicht vom N-Gehalt abhängig, während die immunisatorische Steigerung vielleicht durch die N-Verunreinigung begünstigt wird. Wir enthalten uns aller Vermuthungen, worauf diese Wirkung des N beruhen könnte, da die Thatsache selbst uns noch keineswegs sicher gestellt zu sein scheint, vielmehr die Möglichkeit vorliegt, dass die bei der Herstellung der verschiedenen Glykogenpräparate angewandten Methoden, biologisch nicht gleichwerthige Präparate erzeugen. Ja selbst bei dem gleichen Herstellungsmodus scheinen die Schwierigkeiten, gleichmässige Präparate herzustellen, bedeutend zu sein. Hieran scheiterten unsere Versuche, Glykogene von verschiedenen Thierarten (Hund, Katze, Kaninchen und Pferd) miteinander durch die biologische Methode zu differenciren, indem die einzelnen Präparate sich in so vielfacher Weise (Löslichkeit, specifisches Gewicht, Complementbindungsvermögen) von einander unterschieden, dass wir von weiteren Versuchen Abstand nahmen.

Ziehen wir den Schluss, so ergiebt sich, dass der Zusatz von normalem Serum zu einer nicht bindenden Dosis Glykogen regelmässig, auch bei ganz N-freien Präparaten das Phänomen der Complementbindung eintreten lässt. Summirungseffecte zweier an sich unterhemmender Dosen sind dabei nicht anzunehmen, daraus folgt, dass wir im normalen Serum bindende Substanzen für Glykogen annehmen dürfen. Der Gehalt dieser Substanz schwankt zeitlich und individuell. Die Möglichkeit einer immunisatorischen Steigerung dieser Substanzen ergiebt sich aus unseren Versuchen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, aber nicht mit zwingender Sicherheit. Sollte die Steigerung überhaupt möglich sein, dann wird derselben durch physiologische Regulationsvorrichtungen bald ein Ende gesetzt. Es macht auf uns den Eindruck, dass der Organismus mit grosser Zähigkeit sich der Störungen des Mengenverhältnisses bei diesen Substanzen widersetzt.

Albumosen und Peptone.

Bei dem Studium der Albumosen und Peptone trat die Schwierigkeit, ja Unmöglichkeit, gleichmässige Präparate zu erhalten noch mehr in Erscheinung als beim Glykogen. Wir können deshalb nicht dringend genug betonen, dass fast alle in den folgenden Versuchen gefundenen

Digitized by Google

Resultate keine allgemeine Giltigkeit haben dürften, dass es vielmehr sehr wohl möglich ist, dass andere Untersucher bezüglich der von uns geprüften Präparate, insbesondere des Wittepeptons und der Hemialbumose, abweichende Ergebnisse haben können. Die Schuld an dieser Inconstanz liegt nicht so sehr in der von uns gewählten Methodik, als vielmehr an der Unmöglichkeit, den peptischen Verdauungsprocess einheitlich zu gestalten und gerade stets in dem gewollten Moment zu unterbrechen.

Wir haben uns deshalb bemüht, für alle unsere Versuche möglichst stets eine einzige Probe eines Präparates zu benutzen, um Schwankungen soweit als angängig auszuschalten. Das erste Präparat, das wir in Untersuchung zogen, war das sogenannte „Wittepepton", das nach Salkowski und Leube (Die Lehre vom Harn. Berlin 1882. S. 211) ein Gemisch von Hemialbumose und Pepton darstellt, in dem die Albumosen überwiegen.

Mit Wittepepton, das, wie schon Wendelstadt zeigen konnte, Complement zu binden vermag, wurden mehrere Kaninchen in der aus den Protokollen ersichtlichen Weise zu immunisiren versucht, nachdem sich gezeigt hatte, dass ganz entsprechend den bei Glykogen gemachten Erfahrungen der Zusatz von inactivem normalem Serum nicht mehr Complement bindende Mengen Wittepepton dazu befähigte.

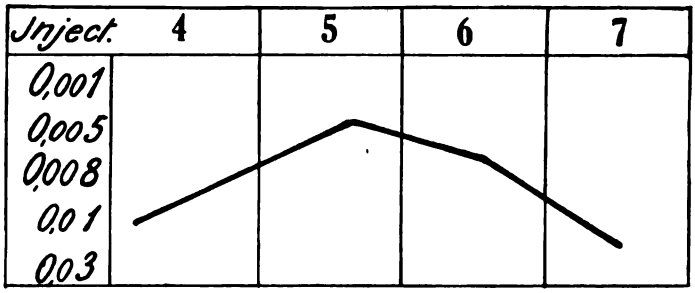
Versuch 10.

Pepton-Kaninchen No. 1. R. Hinterfuss.

1.	Injection	22. 1. 06	5	ccm	10	pCt.	Witte-Pepton	subcut.				
2.	„	29. 1. 06	5	„	10	„	„	„	„			
3.	„	3. 2. 06	5	„	10	„	„	„	„			
4.	„	9. 2. 06	10	„	20	„	„	„	„	17. 2.	Serum	entnommen.
5.	„	17. 2. 06	15	„	20	„	„	„	„	23. 1.	„	„
6.	„	23. 2. 06	20	„	20	„	„	„	„	1. 3.	„	„
7.	„	1. 3. 06	20	„	20	„	„	„	„	8. 3.	„	„
8.	„	10. 3. 06	25	„	20	„	„	„	„	17. 3.	„	„

Witte-Pepton	Antipepton I	Complement	Hämolytisches Serum	Blut pCt.	Nach der 4. Inject. Prüfung am 19. 2.	Nach der 4. Inject. Prüfung am 24. 2.	Nach der 5. Inject. Prüfung am 24. 2.	Nach der 6. Inject. Prüfung am 3. 3.	Nach der 7. Inject. Prüfung am 9. 3.
0,005	0,1	0,1	0,002	1 ccm 5	0	—	—	0	—
0,005	0,08	0,1	0,002	1 „ 5	0	—	—	—	—
0,005	0,05	0,1	0,002	1 „ 5	0	Kuppe	gr. Kuppe	0	0, l. H.
0,005	0,03	0,1	0,002	1 „ 5	—	Kuppe	Kuppe	0, l. H.	**Kuppe**
0,005	0,01	0,1	0,002	1 „ 5	Kuppe	**f. compl.**	kl. Kuppe	incompl.	compl.
0,005	0,008	0,1	0,002	1 „ 5	—	compl.	f. compl.	**incompl.**	compl.
0,005	0,005	0,1	0,002	1 „ 5	**kl. Kuppe**	compl.	**f. compl.**	compl.	compl.
0,005	0,001	0,1	0,002	1 „ 5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
—	0,1	0,1	0,002	1 „ 5	Kuppe	—	—	compl.	compl.
—	0,08	0,1	0,002	1 „ 5	—	—	—	compl.	compl.
—	0,05	0,1	0,002	1 „ 5	**incompl.**	**incompl.**	**f. compl.**	compl.	compl.
—	0,03	0,1	0,002	1 „ 5	—	compl.	compl.	compl.	compl.
—	0,01	0,1	0,002	1 „ 5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
0,005	—	0,1	0,002	1 „ 5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.

Digitized by Google



Das Ergebniss dieses 1. Versuches ist ein unsicheres bezüglich der Frage der immunisatorischen Beeinflussung durch die Injectionen, dagegen ergiebt sich die charakteristische Beeinflussung des Complementbindungsvermögens des Wittepeptons durch Serum sehr deutlich. Auffallend ist, dass auch hier sich wie bei den Glykogenversuchen ein scheinbares Ansteigen und Abfallen der Amboceptorcurve im Verlaufe der Behandlung zeigt.

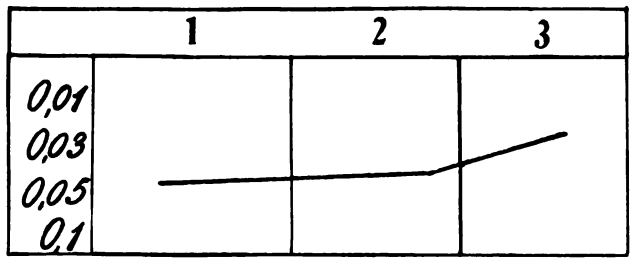
Versuch 11.

Pepton-Kaninchen No. 2. L. Hinterfuss. (Normalserum No. 1.)

1. Injection 17. 2. 06 1 g Witte-Pepton subcut.
2. „ 23. 2. 06 2 g „ „ „ 1. 3. Serum entnommen.
3. „ 1. 3. 06 3 g „ „ „ 8. 3. „ „
4. „ 10. 3. 06 4 g „ „ „ 17. 3. „ „

Witte-Pepton	Antipepton II	Complement	Hämolytisches Serum	Hammel-Blut pCt.	Vor der 1. Inject. Prüfung am 19. 2.	Vor der 1. Inject. Prüfung am 3. 3.	Nach der 2. Inject. Prüfung am 3. 3.	Nach der 2. Inject. Prüfung am 9. 3.	Nach der 3. Inject. Prüfung am 9. 3.
0,005	0,1	0,1	0,002	1 ccm 5	0	compl.	0	—	0
0,005	0,08	0,1	0,002	1 „ 5	—	compl.	0	Kuppe	0
0,005	0,05	0,1	0,002	1 „ 5	**0, 1. H.**	compl.	**Kuppe**	**Kuppe**	0, 1. H.
0,005	0,03	0.1	0,002	1 „ 5	—	compl.	compl.	compl.	**Kuppe**
0,005	0,01	0,1	0,002	1 „ 5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
0.005	0,008	0,1	0,002	1 „ 5	—	—	compl.	compl.	compl.
0,005	0,006	0.1	0.002	1 „ 5	—	—	compl.	compl.	compl.
0,005	0,005	0,1	0,002	1 „ 5	compl.	—	compl.	—	compl.
0,005	0,004	0,1	0,002	1 „ 5	—	—	compl.	—	compl.
0,005	0,003	0,1	0,002	1 „ 5	—	—	compl.	—	compl.
0,005	0,001	0,1	0,002	1 „ 5	compl.	—	compl.	—	compl.
0,005	0,0008	0,1	0,002	1 „ 5	—	—	compl.	—	compl.
0,005	0,0005	0,1	0,002	1 „ 5	compl.	—	compl.	—	compl.
—	0,1	0.1	0,002	1 „ 5	**incompl.**	compl.	compl.	compl.	compl.
—	0,08	0,1	0,002	1 „ 5	—	compl.	compl.	compl.	compl.
—	0,05	0,1	0.002	1 „ 5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
—	0.03	0,1	0,002	1 „ 5	—	compl.	compl.	compl.	compl.
—	0,01	0.1	0,002	1 „ 5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
0,005	—	0,1	0,002	1 „ 5	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.

Digitized by Google



Dieser Versuch, bei dem das Serum vor der 1. Injection geprüft wurde, scheint, wenn man die am gleichen Tage gemachten Untersuchungen (3. 3. und 9. 3.) mit einander vergleicht, für die immunisatorische Steigerung zu sprechen.

Unsere Anschauung, dass beim Wittepepton eine immunisatorische Bildung von Amboceptoren statthat, erfährt eine weitere Stütze durch den folgenden Versuch, der zum Unterschiede von dem vorherigen mit einer constanten Serummenge und abfallenden Mengen Antigen angestellt wurde.

Das in diesem Versuch verwendete „Antiwittepepton"-Serum entstammt dem Kaninchen I, das zur Zeit bereits die 7. Injection erhalten hatte. Zur Controlle diente ein frisch entzogenes Normalserum. Alles übrige ergiebt sich aus dem Versuch selbst.

Versuch 12.

9. 3. 06 Serum	Pepton-Witte	Complement	Hämolytisches Serum	Hammel-Blut	Normal-Serum	Antipepton I vom 8. 3. (7. Injection)
0.1	0,1	0,1	0,002	5 pCt.	0	0
0,1	0,05	0,1	0,002	5 pCt.	0	0
0,1	0,01	0,1	0,002	5 pCt.	Kuppe	0
0,1	0,005	0,1	0,002	5 pCt.	**incompl.**	0
0,1	0,001	0,1	0,002	5 pCt.	compl.	f. compl.
0,1	0,0005	0,1	0,002	5 pCt.	compl.	**f. compl.**
0,1	0,0005	0,1	0,002	5 pCt.	compl.	**compl.**
—	0,1	0,1	0,002	5 pCt.	Kuppe	Kuppe
—	0,05	0,1	0,002	5 pCt.	**incompl.**	**incompl.**
—	0,01	0,1	0,002	5 pCt.	compl.	compl.
—	0,005	0.1	0,002	5 pCt.	compl.	compl.
0,1	—	0,1	0,002	5 pCt.	compl.	compl.

Wie sehr die Reaktionsschärfe der biologischen Methode davon abhängig ist, ob man mit constanter Serummenge oder constanter Antigenmenge arbeitet, zeigt der folgende Versuch, der mit einem Rinderserum präcipitirenden Kaninchen-Immunserum und Rinderserum angestellt wurde. Leider wurde dieser Versuch erst gegen Schluss unserer Untersuchungen unternommen, sodass wir dieses bemerkenswerthe Resultat nur bei einem Theile unserer Experimente noch verwenden konnten.

Digitized by Google

Versuch 13
zur Entscheidung der Frage, ob die Verminderung des Antigens oder des Antiserums für die Versuchsanordnung empfehlenswerther ist.

Rinderserum, präcip. Kaninchenserum	Rinderserum	Complement	Hämolysin 1 ccm	Hammelblut	
Controle I. 0,2	—	0,1	1 : 1500	1 ccm 5 pCt.	f. compl.
„ II. 0,1	—	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.
„ III. 0,05	—	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.
„ IV. 0,01	—	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.
0,2	0,1	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	0
0,1	0,1	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	0
0,05	0,1	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	gr. Kuppe
0,01	0,1	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	f. compl.
Controle V. —	0,1	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	f. compl.
0,1	0,01	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	0
0,05	0,01	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	fast 0
0,01	0,01	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	**compl.**
Controle VI. —	0,01	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.
0,1	0,001	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	fast 0
0,05	0,001	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	Kuppe
0,01	0,001	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.
Controle VII. —	0,001	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.
0,1	0,0001	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	gr. Kuppe
0,05	0,0001	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	**incompl.**
0,01	0,0001	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.
Controle VIII. —	0,0001	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.
Controle IX. —	0,1	—	1 : 1500	1 „ 5 „	0
„ X. —	0,01	—	1 : 1500	1 „ 5 „	0
„ XI. 0,2	—	0,1	—	1 „ 5 „	0
„ XII. 0,1	—	0,1	—	1 „ 5 „	0
„ XIII. —	—	0,1	—	1 „ 5 „	0
„ XIV. —	—	0,1	1 : 1500	1 „ 5 „	compl.
„ XV. —	—	—	1 : 1500	1 „ 5 „	0
„ XVI. —	—	—	—	1 „ 5 „	0

Ergebniss: Bei Anti-Eiweissserum giebt eine Verminderung des Antigens ein besseres Resultat als eine Abstufung des Antiserums. Denn bei gleichbleibenden Mengen Antiserum 0,1 oder 0,05 und abfallenden Mengen Antigens (Rindereiweiss) giebt 0,0001 noch Ausschlag, während bei abfallenden Mengen Antiserums bereits 0,01 Antigen keine Reaction mehr ergiebt.

Da genau genommen nur die Resultate desselben Tages quantitativ vergleichbar sind, so geben wir hier eine nach diesem Gesichtspunkt zusammengestellte Tabelle der mit Wittepepton angestellten Versuche. Es ergiebt sich daraus mit Sicherheit, dass gegen Wittepepton Immunamboceptoren bestehen. Zum Verständniss der Tabelle sei bemerkt, dass die römischen Zahlen die Nummer des Thieres bezeichnen, während die arabischen Ziffern die Zahl der Injectionen anzeigen. Die Kreuze bezeichnen den Titer des Serums.

Digitized by Google

Versuch 14.

Wittepepton	Serummenge	19. 2. 1906		24. 2. 1906			3. 3. 1906			9. 3. 1906	
		Normalserum X	Anti-Wittepepton I 4	Normalserum XX	Anti-Wittepepton I 4	Anti-Wittepepton I 5	Normalserum X	Anti-Wittepepton I 6	Anti-Wittepepton II 2	Anti-Wittepepton II 2	Anti-Wittepepton II 3
0,005 (für sich allein nicht hemmend)	0,001 ccm										
desgl.	0,005 „		×			×					
desgl.	0,008 „							×			
desgl.	0,01 „			×	×						
desgl.	0,03 „										×
desgl.	0,05 „	×							×	×	
desgl.	0,08 „										
desgl.	0,1 „						×				

Aus der obigen Tabelle ergiebt sich folgendes: Am gleichen Tage, d. h. unter genau den gleichen Bedingungen geprüft, hatte ein Normalserum von Kaninchen X den Titer 0,05, ein Serum von Kaninchen I, das mit Wittepepton viermal subcutan injicirt wurde (je 10 ccm 10 proc. Peptonlösung) Titer 0,005. — Am 24. 2. hatte das aufbewahrte Serum von Kaninchen I mit neuem hämolytischen System Titer 0,01, ein frisches Normalserum (XX) denselben Titer, das Serum des Kaninchen I, das inzwischen neue Injection erhalten hatte (subcutan) 5 mg, also wieder höher als die Vergleichssera. — Auch bei der Prüfung am 3. 3. 1906 sind die Sera der vorbehandelten Thiere die höchst wirksamen, ebenso sieht man am 9. 3. 1906 einen steigernden Einfluss der Vorbehandlung auf den Titer des Serums.

Versuch 15.

2. 3. 06. Prüfung des Serums der mit Wittepepton vorbehandelten Kaninchen gegen verschiedene nerhitzte und ½ Stunde auf 60° in der Verdünnung von 1 : 10 erhitzte normale Sera — die ormalen Sera dienen in diesem Versuche als Eiweiss-Antigen. — Hämolytisches System 1 : 2800 (= 2 × lösender Dosis).

Anti-Wittepepton I vom 17. 3.	Pferdeserum		Rinderserum		Schweineserum	
	unerhitzt	erhitzt	unerhitzt	erhitzt	unerhitzt	erhitzt
1. 0,1 ccm	0,1 compl.	0,1 compl.	0,1 compl.	0,1 compl.	0,1 **incompl.**	0,1 **kl. Kuppe**
2. 0,1 „	0,05 „	0,05 „	0,05 „	0,05 „	0,05 „	0,05 „
3. 0,1 „	0,01 „	0,01 „	0,01 „	0,01 „	0,01 „	0,01 „
4. 0,1 „	0,005 „	0,005 „	0,005 „	0,005 „	0,005 „	0,005 —
5. 0,1 „	0,001 „	0,001 „	0,001 „	0,001 „	0,001 „	0,001 —
			Controlen			
1. 0,1 compl.	—	—	—	—	—	—
—	II.[1]) 0,1 **gr. Kuppe**	V. compl.	VIII. compl.	XI. compl.	XIV. compl.	XVII. compl.
—	III.[1]) 0,05 **Kuppe**	VI. „	IX. „	XII. „	XV. „	XVIII. „
—	IV.[1]) 0,01 compl.	VII. „	X. „	XIII. „	XVI. „	XIX. „

1) Wir registriren hier das Phänomen, dass altes actives Serum vom Pferde und wie wir später sehen werden auch von anderen Thieren, selbst anticomplementär zu wirken vermag, und dass diese Wirkung durch Zusatz von inactivem Normal-Kaninchenserum sowie durch Erhitzen aufgehoben werden kann.

Digitized by Google

Nachdem sich also ergeben hatte, dass wir in unserer Probe Wittepepton ein echtes Antigen hatten, entstand für uns die weitere Frage, ob die von uns festgestellten Anti-Wittepepton-Amboceptoren auch auf native oder erhitzte Eiweissstoffe wirksam waren und auf welche. Das vorstehende Protokoll gab uns darauf die Antwort.

Unser Anti-Wittepepton war also nur auf Schweineeiweiss wirksam und zwar auf erhitztes stärker als auf unerhitztes. Dies legte vor Allem den Gedanken nahe, dass zur Bereitung unseres Wittepeptons Schweineeiweiss als Ausgangsmaterial gedient hatte, und dass vielleicht sich in unserem Wittepepton auch noch natives oder nur wenig verändertes Schweineeiweiss befand, so dass sich nicht gegen die Hemialbumosen und Peptone, sondern vielmehr nur gegen die Eiweissverunreinigungen Antikörper gebildet hätten. Es wurde deshalb der folgende Versuch unternommen, der eine quantitative Prüfung des Anti-Wittepeptons gegen Wittepepton und Schweineeiweiss (Serum) darstellt. Hämolytisches System 1 : 2800 (= 2× lösende Dosis).

Versuch 16 (23. 3. 1906).

Anti-Wittepepton II vom 17. 3.	Schweineserum	Wittepepton
1. 0,1 ccm	0,1 ccm Kuppe	0,1 ccm 0
2. 0,1 „	0,01 „ Kuppe	0,01 „ 0
3. 0,1 „	0,001 „ kl. Kuppe	0.001 „ 0
4. 0,1 „	0,0005 „ **incomplet**	0,0005 „ Kuppe
5. 0,1 „	0,0001 „ complet	0,0001 „ incomplet
6. 0,1 „	0,00005 „ complet	0,00005 „ incomplet
7. 0,1 „	0,00001 „ complet	0,00001 „ **incomplet**
8. 0,1 „	0,000005 „ complet	0,000005 „ complet

Es zeigte sich deutlich, dass der Einfluss auf das Wittepepton ein weit stärkerer als auf das Schweineserum war, wobei freilich folgendes zu berücksichtigen ist. Wir haben das Wittepepton in fester Substanz und das Serum in flüssiger Substanz abgemessen. Nun entspricht aber 1 ccm flüssiges Serum nur 0,1 g Trockenserum. Es ist also folgende Correctur zu machen: Für Schweineserum (Trockensubstanz) ist der corrigirte Titer 0,00005 g, für Wittepepton 0,00001 g. Dieser Unterschied wäre an und für sich zu gering, um Schlüsse zu erlauben. Nun kommt aber folgendes hinzu: Das Wittepepton enthält sicherlich zum grössten Theile Albumosen und Peptone und kann höchstens geringe Mengen Eiweiss enthalten, es müsste also der Titer für Wittepepton deutlich geringer als für Serum sein, während er in Wirklichkeit hier noch fünfmal so stark ist. Hiermit ist erwiesen, dass bei Pepsinverdauung Stadien auftreten, bei denen die „originäre Gruppierung“ noch erhalten ist, die „constitutive Gruppe“ sich aber geändert hat, dass also der erste Angriffspunkt der peptischen Verdauung die constitutive Gruppe ist, ebenso wie das bei der tryptischen Verdauung nach Obermeyer und Pick der Fall ist.

Digitized by Google

Nur kurz wollen wir zum Schluss dieses Abschnittes darauf hinweisen, dass die von uns beim Wittepepton erhobenen Befunde mit den Angaben einiger anderer Autoren, die mit der Präcipitirungsmethode gearbeitet haben, übereinstimmen.

So hat Walter Myers gegen Wittepepton specifische Präcipitine erzeugt, die freilich insofern ein abnormes Verhalten zeigten, als sie bei 56° inactivirt und durch Zusatz von Normalserum reactivirt wurden.

Wenngleich diese Angaben von Myers keine directen Bestätigungen gefunden haben, so ist der Vorgang der Präcipitation selbst doch auch von Schütze (21), Sacconaghi (7) und Moll (20) beobachtet worden.

Hemialbumose.

Das nächste Präparat, das wir untersuchten, war eine uns von Grübler gelieferte Hemialbumose, welche nach dem von Kühne und Chittenden in der Zeitschrift für Biologie 1884 angegebenen Verfahren aus Rindereiweiss hergestellt wurde.

Chemisch handelte es sich um ein wohl charakterisirtes Albumosepräparat, das sich relativ leicht in physiologischer Kochsalzlösung löste. Die Prüfung auf Complementbindungsfähigkeit ergab ein positives Verhalten der Hemialbumose. Ebenso liess sich die Steigerung der Bindungsfähigkeit durch inactives Normalserum auch hier leicht feststellen. Schwieriger gestaltete sich die Frage der immunisatorischen Steigerung.

Die auffallende Thatsache jedoch, dass bei allen Vergleichen, die mit Normal- oder Anti-Wittepeptonserum einerseits und Antihemialbumosenserum andererseits angestellt wurden, ein stärkerer Einfluss des letzteren auf die Bindungsfähigkeit der Hemialbumose constatirt werden konnte, macht es wahrscheinlich, dass auch hier eine specifische Antikörperbindung stattgefunden hat, wenngleich ein strikter Beweis nicht vorliegt.

Versuch 17.

Serumverdünnungen	Hemialbumose	Complement	Hämolytisches System	Blut pCt.	Normalserum (Stärke)	Antihemialbumose
0,1	0,1	0,1	0,002	1 ccm 5	0	0
0,1	0,05	0,1	0,002	1 „ 5	Kuppe	0, l. H.
0,1	0,01	0,1	0,002	1 „ 5	**incomplet**	Kuppe
0,1	0 005	0,1	0,002	1 „ 5	complet	**incomplet**
0,1	0,001	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
0,1	0,0005	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
Controle —	0,1	0,1	0,002	1 „ 5	0	0
Controle —	0,05	0,1	0,002	1 „ 5	**incomplet**	**incomplet**
Controle —	0,01	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
0,1	—	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet

Also Immunserum höher als normales Serum.

Digitized by Google

Versuch 18.

21. 3. 06. Prüfung von normalem Kaninchenserum, Anti-Wittepepton und Antihemialbumose gegen Hemialbumose und Wittepepton. — Hämolytisches System vom Titer 1 : 5600; also doppelt lösende Dosis $^1/_{2800}$.

a) Hemialbumose.

Hemialbumose	Normalserum 0,1 ccm	Anti-Wittepepton H. I. vom 17. 3. 0,1 ccm	Anti-Hemialbumose (4. Inject.) vom 17. 3. 0,1 ccm	Anti-Wittepepton II. vom 17. 3. 0,1 ccm
1. 0,00001	compl. Hämol.	compl. Hämol.	**Kuppe**	compl. Hämol.
2. 0,00005	compl. Hämol.	compl. Hämol.	**Kuppe**	compl. Hämol.
3. 0,0001	compl. Hämol.	compl. Hämol.	**Kuppe**	compl. Hämol.
4. 0,0005	f. compl. Hämol.	compl. Hämol.	**Kuppe**	compl. Hämol.
5. 0,001	**Kuppe**	**Kuppe**	**Kuppe**	compl. Hämol.
6. 0,003	**Kuppe**	**gr. Kuppe**	**gr. Kuppe**	f. compl. Hämol.
7. 0,005	**Kuppe**	**fast 0**	0	**gr. Kuppe**
8. 0,01	**gr. Kuppe**	0	0	gr. Kuppe
9. 0,05	0	0	0	—
Controlen.				
I. 0,005 cmpl.	—	—	—	—
II. 0,01 cmpl.	—	—	—	—
III. 0,05 0	—	—	—	—
—	IV. 0,1 compl.	V. 0,1 compl.	VI. 0,1 compl.	VII. 0,1 compl.

b) Wittepepton.

Wittepepton	Normalserum 0,1 ccm	Antihemialbumose (4. Inject.) vom 17. 3. 0,1 ccm	Anti-Wittepepton II. vom 17. 3. 0,1 ccm
1. 0,00005	compl. Hämol.	compl. Hämol.	compl. Hämol.
2. 0,0001	compl. Hämol.	compl. Hämol.	compl. Hämol.
3. 0,0005	compl. Hämol.	compl. Hämol.	**Kuppe**
4. 0,001	nicht gemacht	nicht gemacht	**gr. Kuppe**
5. 0,005	nicht gemacht	nicht gemacht	0
Controlen.			
I. 0,001 compl.	—	—	—
II. 0,005 compl.	—	—	—
—	III. 0,1 compl.	IV. 0,1 compl.	V. 0,1 compl.

Aus der vorstehenden Tabelle ist zu ersehen, dass das Serum eines mit Hemialbumose vorbehandelten Kaninchens am stärksten auf dieses Präparat, dasjenige eines mit Wittepepton vorbehandelten Thieres dagegen am intensivsten auf Pepton Witte wirkt. — Da im Wittepepton Hemialbumosen enthalten sind, so spricht der Ausfall dieser Versuche dafür, dass zwischen diesen beiden Hemialbumosenpräparaten Unterschiede bestehen müssen. — Mit grösster Wahrscheinlichkeit beruhen diese auf der Verwendung verschiedenen Thiereiweisses als Ausgangsmaterial für die Herstellung der Präparate. Wie oben erwähnt, giebt unser Anti-Wittepepton Reaction auf Schweineeiweisse, dagegen diente,

Digitized by Google

laut brieflicher Nachricht, für die Grübler'sche Hemialbumose Rindereiweiss als Ausgangsmaterial. — Es spricht also auch dieser Versuch dafür, dass das, was wir Hemialbumose nennen, noch nicht völlig entspecificirt sein muss.

Pepton Chapoteaut.

Während die beiden zuerst untersuchten Präparate, das Wittepepton und die Hemialbumose Grübler noch als echte Antigene zu wirken vermögen, indem sie nicht nur im normalen Serum bindende Gruppen finden, sondern auch auf dem Wege der Immunisirung die Zahl derselben steigern können, zeigte das in Folgendem zu besprechende Präparat ein Verhalten, dessen richtige Beurtheilung schwieriger ist; wir werden uns deshalb im wesentlichen darauf beschränken, die charakteristischsten Protokolle hier wiederzugeben und die Schlüsse, die daraus gezogen werden können, daran anzuschliessen.

Das bekannte französische Präparat Pepton Chapoteaut, das ebenso wie das Wittepepton thatsächlich ein Gemisch von Albumosen und Peptonen darstellt, ist sehr gut löslich. Es wird nach den Angaben der Fabrik aus Rindermuskeleiweiss hergestellt. Es wurde von uns in der Weise benutzt, dass wir Kaninchen hiermit vorbehandelten und dann das gewonnene Immunserum zusammen mit einem Vergleichsserum prüften.

Versuch 19.

Serum	Pepton (Chapoteaut)	Complement	Hämolysin	Blut 1 ccm	Normalserum (Stärke)	Antipepton Ch. I.
0,1	0,1	0,1	0,002	5 pCt.	0	0
0,1	0,08	0,1	0,002	5 „	—	—
0,1	0,05	0,1	0,002	5 „	**fast compl.**	incompl.
0,1	0,03	0,1	0,002	5 „	—	—
0,1	0,01	0,1	0,002	5 „	compl.	**incompl.**
0,1	0,008	0,1	0,002	5 „	compl.	—
0,1	0,005	0,1	0,002	5 „	compl.	**fast compl.**
0,1	0,003	0,1	0,002	5 „	compl.	compl.
0,1	0,001	0,1	0,002	5 „	compl.	compl.
—	0,1	0,1	0,002	5 „	**Kuppe**	**Kuppe**
—	0,08	0,1	0,002	5 „	—	—
—	0,05	0,1	0,002	5 „	compl.	compl.
—	0,03	0,1	0,002	5 „	—	—
—	0,01	0,1	0,002	5 „	compl.	compl.
0,1	—	0,1	0,002	5 „	compl.	compl.

Die sich aus diesem Versuch ergebenden Schlüsse sind folgende:

1. Pepton Chapoteaut vermag Complement zu binden.
2. Die Fähigkeit hierzu wird durch Zusatz von inactivem Serum gesteigert.
3. In unserem Falle erwies sich das Immunserum stärker wirksam als das normale Controlserum.

Digitized by Google

Versuch 20.

23. 3. 06. Prüfung des Serums eines 2. mit Chapoteautpepton vorbehandelten Kaninchens gegen Chapoteautpepton, Wittepepton, Hemialbumose, Rinderserum, Schweineserum und Pferdeserum.

Antiserum II vom 22. 3. gegen Chapoteautpepton	Chapoteautpepton	Wittepepton	Hemialbumose	Rinderserum	Schweineserum	Pferdeserum
0,1	0,1 **fast 0**	0,005 compl.	0,005 **incompl.**	0,1 compl.	0,1 compl.	0,1 **Kuppe**
0,1	0,05 **fast 0**	0,001 compl.	0,001 compl.	0,05 compl.	0,05 compl.	0,05 **Kuppe**
0,1	0,01 compl.	0,0005 compl.	0,0005 compl.	0,01 compl.	0,01 compl.	0,01 compl.
0,1	0,008 compl.	—	—	0,005 compl.	0,005 compl.	0,005 compl.
0,1	0,005 compl.	—	—	—	—	—
0,1 compl.	—	—	—	—	—	—
—	0,1 f. compl.	0,005 compl.	0,005 compl.	0,1 compl.	0,1 **kl. Kuppe**	0,1 **0**
—	0,05 compl.	0,001 compl.	0,001 compl.	0,05 compl.	0,05 **incompl.**	0,05 **0**
—	—	—	—	—	—	0,01 compl.

Hämolysin 1 : 2800.

Das Ergebniss dieses Versuches ist

1. Gegen Chapoteaut-Pepton bestehen bindende Gruppen.

2. Das Anti-Chapoteaut-Peptonserum enthält Amboceptoren auch gegen Hemialbumose (Grübler).

3. Gegen Wittepepton, Rinderserum, Schweineserum und Pferdeserum lassen sich keine Antikörper nachweisen.

4. Die im alten Serum von Pferden und Schweinen auftretende Complementbindung kann durch Zusatz von inactivem Serum verhindert werden.

Zur Controle der obigen Ergebnisse wurde ein Antihemialbumoseserum vom 23. 3. gegen Chapoteautpepton und Hemialbumose geprüft.

Versuch 21.

Antihemialbumoseserum	Chapoteautpepton	Hemialbumose
0,1 ccm	0,1 fast 0	0,005 gr. Kuppe
0,1 „	0,05 fast 0	0,001 Kuppe
0,1 „	0,01 fast 0	0,0001 incompl.
0,1 „	—	0,00001 compl.
0,1 compl.	—	—

Das Serum des mit Hemialbumose vorbehandelten Kaninchens enthält also Amboceptoren sowohl gegen Hemialbumose als Chapoteautpepton, was mit dem vorigen Versuche übereinstimmt. — Dieses Ergebniss ist nicht auffallend, da beide Präparate angeblich aus Rindereiweiss hergestellt sind und durch peptische Verdauung gewonnene Albumosen enthalten. Eine strenge Specificität in dem Sinne, dass das mit Chapoteautpepton gewonnene Serum stärker auf das homologe Präparat als das mit der Grübler'schen Hemialbumose hergestellte Serum gewirkt hätte, besteht nicht.

Digitized by Google

Versuch 22.

2. 4. 06. Prüfung, ob die gegen Chapoteautpepton vorkommenden Amboceptoren immunisatorisch erzeugt sind und welches ihre Specifität ist.

Chapoteaut-pepton	Ohne Serum	Anti-Chapoteaut-peptonserum vom 1. 4. 0,1 ccm	Anti-Wittepepton 0,1 ccm	Schweineeiweiss-präcipit. Serum 0,1 ccm
0,05	compl.	gr. Kuppe	gr. Kuppe	Kuppe
0,04	compl.	Kuppe	gr. Kuppe	Kuppe
0,03	compl.	kl. Kuppe	gr. Kuppe	kl. Kuppe
0,02	compl.	kl. Kuppe	gr. Kuppe	kl. Kuppe
0,01	compl.	kl. Kuppe	gr. Kuppe	kl. Kuppe
0,008	compl.	incompl.	incompl.	incompl.
0,006	compl.	incompl.	incompl.	fast compl.
0,004	compl.	fast compl.	incompl.	compl.
0,002	compl.	compl.	incompl.	compl.
—	—	compl.	compl.	compl.

Hämolysin 1 : 2500.

Alle drei untersuchten Sera enthalten also Amboceptoren gegen Chapoteaut-Pepton, und zwar wirkt das Antiwittepepton am stärksten, dann folgt das mit Chapoteaut-Pepton erzeugte Serum und zuletzt kommt das Schweineeiweiss präcipitirende Serum.

Vergleichen wir das aus dem letzten Versuch sich ergebende Resultat mit dem der beiden vorigen Versuche, so ergiebt sich nun folgender Schluss sicher:

Das Chapoteaut-Pepton, das allein in nicht sehr hohem Maasse Complement zu binden vermag, gewinnt die Fähigkeit hierzu durch Zusatz von inactivem Kaninchenserum. Eine immunisatorische Steigerung lässt sich aus unseren Versuchen nicht mit voller Sicherheit erschliessen.

Nachdem durch unsere Versuche erwiesen worden, dass die peptischen Abbauproducte wenigstens in ihren ersten Stadien noch ihre Antigeneigenschaft bewahren können und weiter die mit dem Wittepepton ausgeführten Untersuchungen es wahrscheinlich gemacht hatten, dass der erste Angriffspunkt an der constitutiven Gruppe zu suchen sei, bedurfte die Frage, wie weit diese Albumosen noch ihre Artspecifität bewahrt hätten, einer weiteren Untersuchung. Dieser Theil unserer Studien wurde von uns in Gemeinschaft mit Herrn Dr. J. L'eva unternommen. Zu diesem Zweck immunisirten wir Kaninchen mit aus Rinder- und Schweineeiweiss von Grübler hergestellten Hemialbumosen. Allein die uns gelieferten Präparate unterschieden sich durch ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften so sehr von einander, dass von vornherein die Aussichten, auf diesem Wege zu einer Entscheidung zu gelangen, nicht gross waren. In der That waren die Resultate unsicher und widersprachen einander, so dass wir von einer Wiedergabe derselben absehen können.

Günstiger verliefen die Versuche, die in der Weise angestellt wurden, dass wir Rinder- und Schweineeiweiss präcipitirende Sera und ein Anti-

Digitized by Google

Wittepeptonserum auf von Herrn Dr. Seligmann hergestellte völlig eiweissfreie Rinder- und Schweinealbumose, die durch peptische Verdauung von Fibrin nach den Vorschriften von Salkowski's Lehrbuch gewonnen wurden, sowie auf Rinder- und Schweineserum und Wittepepton einwirken liessen.

Hierbei liess sich, trotzdem die Deutung der Versuche zum Theil nur mit Berücksichtigung der Controllen[1]) möglich war, doch folgendes feststellen:

1. Das Rindereiweiss präcipitirende Serum wirkte stark auf Rinderserum und schwächer auf Rinderalbumose.

2. Das Schweineeiweiss präcipitirende Serum wirkte stark auf Schweineserum und schwächer auf Schweinealbumose.

3. Das Antiwittepeptonserum wirkte deutlich auf Schweinealbumose und Wittepepton, sowie schwach auf Schweineserum.

4. Das Rindereiweiss präcipitirende Serum wirkte stärker auf Rinderalbumose, als auf Schweinealbumose.

5. Das Schweineeiweiss präcipitirende Serum wirkte stärker auf Schweinealbumose als auf Rinderalbumose.

Specifität der Albumosen.
Versuch 23. (10. 4. 06.)

Normalserum	Rinderalbumose Sel.	Schweine-albumose Sel.	Wittepepton	Rinderserum	Schweine-serum
0,1	0,05 incompl.	0,05 kl. Kuppe	0,005 f. compl.	0,005 compl.	0,005 com
0,1	0,025 compl.	0,025 incompl.	0,001 compl.	0,001 compl.	0,001 com
0,1	0,01 compl.	0,01 compl.	—	—	—
0,1 compl.	—	—	—	—	—
Anti-Wittepepton					
0,1	0,05 incompl.	0,05 **Kuppe**	0,005 **Kuppe**	0,005 compl.	0,005 Spur Hemmun
0,1	0,025 compl.	0,025 **Kuppe**	0,001 f. compl.	0,001 compl.	0,001 com
0,1	0,01 compl.	0,01 compl.	—	—	—
0,1 compl.	—	—	—	—	—
Rindereiweiss präcip. Serum					
0,1	0,05 **Kuppe**	0,05 incompl.	0,005 compl.	0,005 **Kuppe**	0,005 com
0,1	0,025 **incompl.**	0,025 incompl.	0,001 compl.	0,001 **Kuppe**	0,001 com
0,1	0,01 compl.	0,01 compl.	—	—	—
0,1 compl.	—	—	—	—	—
—	0,05 f. compl.	0,05 compl.	0,005 compl.	0,005 compl.	0,005 com
—	0,025 compl.	0,025 compl.	0,001 compl.	0,001 compl.	0,001 com

1) Es zeigte sich nämlich, dass die präcipitirenden Sera allein oft die Hämolyse zu stören vermögen. Diese Erscheinung beruht wahrscheinlich darauf, dass hochwerthige präcipitirende Sera für Rindereiweiss und Schweineeiweiss auch in geringem Maasse Meerschweincheneiweiss, das wir als Complement verwenden, präcipitirt resp. für dieses Amboceptoren hat und so einen Theil des Complementes bindet. Wir sehen dieses besonders deutlich in den folgenden Versuchen 2 und 3, in denen in den Serumcontrollen Hemmungen da sind. Für die richtige Beurtheilung dieser

Digitized by Google

Versuch 24.

Rindereiweiss präcip. Serum	Rinder-albumose Sel.	Schweine-albumose Sel.	Rinderserum	Schweine-serum
0,1	0,05 0	0,05 gr. Kuppe	0,005 0	0,005 gr.Kuppe
0,1	0.025 fast 0	0,025 gr. Kuppe	0,001 0	0,001 gr.Kuppe
0,1	0,01 **fast 0**	0,01 gr. Kuppe	0,005 0	0,0005gr.Kuppe
0,1 gr. Kuppe	—	—	—	—
Schweineeiweiss präcip. Serum				
0,1	0,05 gr. Kuppe	0,05 0	0,005 Kuppe	0,005 0
0,1	0,025 gr. Kuppe	0,025 0	0,001 Kuppe	**0,001 0**
0,1	0,01 gr. Kuppe	**0,01 0**	—	—
0,1 **Kuppe**	—	—	—	—
—	0,05 kl. Kuppe	0,05 f. compl.	0,005 compl.	0,005 compl.
—	0,025 f. compl.	0,025 compl.	—	—
—	0,01 compl.	—	—	—

Versuch 25.

Rindereiweiss präcip. Serum	Rinder-albumose Sel.	Schweine-albumose Sel.	Rinderserum	Schweine-serum
0,05	0,05 **0**	0,05 incompl.	0,005 **0**	0,005 gr. Kuppe
0,05	**0,025 gr. Kuppe**	0,025 incompl.	0,001 **0**	0,001 gr. Kuppe
0,05	0,010 incompl.	0,010 incompl.	—	—
0,05 **incompl.**	—	—	—	—
Schweineeiweiss präcip. Serum				
0,05	0,05 gr. Kuppe	0,05 **fast 0**	0,005 Kuppe	0,005 **0**
0,05	0,025 incompl.	0,025 gr. Kuppe	0,001 Kuppe	**0,001 0**
0,05	0,01 incompl.	0,01 gr. Kuppe	—	—
0,05 f. compl.	—	—	—	—
—	0,05 kl. Kuppe	0,05 f. compl.	0,005 compl.	0,005 compl.
—	0,025 f. compl.	0,025 f. compl.	—	—

Die Versuche, mit den von Dr. Seligmann freundlichst hergestellten Albumosen Immunamboceptoren bei 2 Kaninchen zu erzeugen, misslangen, wie sich aus nachstehendem Protokoll ergiebt, das im Uebrigen die Resultate der letzten Experimente bestätigt.

Versuche ist daher die Controllhemmung in Abzug zu bringen, so dass sich also folgende Correctur ergiebt:

1. 0,1 ccm Rindereiweiss präcipitirende Serum bewirkt grosse Kuppe,
2. 0,1 ccm desgleichen + 0,05 ccm Schweinealbumose grosse Kuppe.

Da keine Steigerung der Hemmung eingetreten ist, ist kein spec. Amboceptor für Schweinealbumose vorhanden.

3. 0,1 ccm desgleichen + 0,05 ccm Rinderalbumose 0 = vollständige Hemmung der Hämolyse, d. h. es findet eine stärkere Hemmung als in der Controlle statt; folglich spec. Wirkung vorhanden.

Digitized by Google

Behandlung von Kaninchen mit Albumosen (Seligmann).

Kaninchen

10. 4. 1 g Rinderalbumose subcut.
14. 4. 2 g „ „
20. 4. Serum entzogen. S. Versuch

Kaninchen

10. 4. 1 g Schweinealbumose subcut.
14. 4. 2 g „ „
20. 4. Serum entzogen. s. Versuch

Versuch 26.

21. 4. 06. Ueber Specifität der Albumosen und die Frage der Erzeugung von Immun-Antialbumosen.

Rinder-albumose Sel.	0,1 ccm Normal-serum	0,1 ccm Anti-Rinder-albumose	0,1 ccm Rinder-praecip. Serum	0,1 ccm Anti-Schweine-albumose	0,1 ccm Schweine-praecip. Serum	0,1 ccm Anti-Wittepepton
0,05	**incompl.**	compl.	**Kuppe**	compl.	compl.	**incompl.**
0,025	compl.	compl.	**incompl.**	compl.	compl.	compl.
0,01	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
0,005	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.
0,05 compl.	—	—	—	—	—	—
Rinderserum						
0,005	compl.	compl.	**0**	compl.	compl.	compl.
0,001	compl.	compl.	**0**	compl.	compl.	compl.
0,0005	compl.	compl.	**fast 0**	compl.	compl.	compl.
0,0001	compl.	compl.	**gr. Kuppe**	compl.	compl.	compl.
0,00001	compl.	compl.	**Kuppe**	compl.	compl.	compl.
0,005 compl.	—	—	—	—	—	—
Schweine-albumose Sel.						
0,05	compl.	compl.	compl.	compl.	**incompl.**	**Kuppe**
0,025	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	**Kuppe**
0,01	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	**incompl.**
0,005	compl.	compl.	compl.	cempl.	compl.	compl.
0,05 compl.	—	—	—	—	—	—
Schweine-serum						
0,005	compl.	compl.	compl.	compl.	**0**	**Spur Hemmung**
0,001	compl.	compl.	compl.	compl.	**0**	compl.
0,0005	compl.	compl.	compl.	compl.	**0**	compl.
0,0001	compl.	compl.	compl.	compl.	**0**	compl.
0,00001	compl.	compl.	compl.	compl.	**incompl.**	compl.
0,005 compl.	—	—	—	—	—	—
—	0,1 compl.	0,1 compl.	0,1 compl.	0,1 compl.	0,1 compl.	0,1 compl.

Haemolysin: 1 : 1000.

Ergebniss: Die von Dr. Seligmann hergestellten Albumosen besassen in unseren Versuchen noch eine gewisse Specificität, wir vermochten aber (selbst bei lange fortgesetzter Behandlung) nicht, mit denselben eine Steigerung der Immunamboceptoren bei den damit vorbehandelten

Digitized by Google

Thieren zu erzeugen. Dagegen besass das mit Wittepepton erzeugte Immunserum eine deutliche Einwirkung gegen Schweinealbumose und eine viel schwächere gegen natives Schweineserum, was zu dem Schluss berechtigt, dass dieses Serum wirkliche Anti-Albumoseamboceptoren enthielt. Das Versagen des Anti-Wittepeptonserums gegen die Rinderalbumose deutet auf eine noch vorhandene Thierspecificität der Albumosen selbst hin, wie schon oben erwähnt. Es berechtigt dies zu dem Wahrscheinlichkeitsschluss, dass die Artspecificität bei unseren Albumosen noch erhalten war, immerhin aber mit dem Vorbehalte, dass wir bei der Schärfe dieser Methode zum Nachweis selbst von Spuren Eiweiss (M. Neisser und Sachs) eventuell noch kleine Reste des nativen oder modificirten Eiweisses in den Albumosepräparaten nachgewiesen haben.

Pepton. purissim.

Da uns bei unseren Versuchen der Wunsch leitete, eventuell festzustellen, wie weit der Abbau der Verdauungsproducte fortschreiten darf, bevor sie die Fähigkeit, als Antigen zu wirken, verlieren, so stellten wir weitere Untersuchungen mit reinem Pepton an. Es standen uns hierbei Präparate zur Verfügung, die uns von Grübler, sowie solche, die von Herrn Dr. Seligmann [1]) hergestellt wurden.

Diesen Präparaten war es gemeinsam, dass sie nur in sehr geringem Maasse Complement zu binden vermochten, und dass die Fähigkeit hierzu durch Zusatz von normalem Immunserum keine nennenswerthe Steigerung erfuhr.

Wir geben als Beispiel folgendes Versuchsprotokoll:

Versuch 27.

Serum	Pepton (Grübler)	Complement	Hämolysin	Blut pCt.	Normalserum	Antipeptonserum (Grübler)
0,1	0,1	0,1	0,002	1 ccm 5	**0**	**0**
0,1	0,08	0,1	0,002	1 „ 5	—	—
0,1	0.05	0,1	0,002	1 „ 5	**incomplet**	complet
0,1	0,03	0,1	0,002	1 „ 5	—	complet
0,1	0,01	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
0,1	0,008	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
0,1	0,005	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
0,1	0,003	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
0,1	0,001	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
—	0,1	0,1	0,002	1 „ 5	**Kuppe**	**Kuppe**
—	0,08	0,1	0,002	1 „ 5	—	—
—	0,05	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
—	0,03	0,1	0,002	1 „ 5	—	—
—	0,01	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
0,1	—	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet

Auf Grund dieser unserer Untersuchungen glauben wir zu folgendem Schluss kommen zu dürfen. Die ersten Stadien der peptischen Abbau-

1) Bezüglich der Darstellung s. o.

Digitized by Google

producte, wie wir sie in den Hemialbumosen und im Wittepepton vorfinden, haben die Fähigkeit, bindende Gruppen immunisatorisch zu erzeugen, noch bewahrt. Je weiter der peptische Verdauungsprocess fortschreitet, desto geringer wird diese Fähigkeit, indem das Chapoteautpepton sowie die von Dr. Seligmann hergestellten Albumosepräparate zwar noch im normalen Serum bindende Gruppen vorfinden, diese aber nicht mehr steigern können, bis schliesslich in den reinen Peptonen Körper entstehen, die selbst im normalen Serum fast keine bindenden Gruppen mehr finden.

Drüsen-Pepton.

Dieses von dem Höchster Farbwerk uns gelieferte Präparat ist ein nach Kühne's Methode hergestelltes, tryptisch-autolytisch gewonnenes Abbauproduct des Eiweisses; es entsteht aus der Selbstverdauung des Pankreas. Ebenso wie die mit peptischer Verdauung gewonnenen Peptone band unser Drüsenpepton nur sehr wenig Complement. Durch Serumzusatz fand keine wesentliche Beeinflussung statt, gleichviel, ob das Serum von normalen oder vorbehandelten Kaninchen stammte. Wir müssen also sagen, dass nach unseren Untersuchungen das Drüsenpepton kein Antigen mehr ist. Es besteht hier eine Uebereinstimmung mit Pick und Obermeyer, die für ein ähnliches Präparat feststellten, dass es nicht als Präcipitinogen zu wirken vermöge.

Versuch 28.

Serum	Drüsen-pepton	Com-plement	Hämolyt. Serum	Hammel-blut pCt.	Normalserum	Drüsen-peptonserum 14. 3
0.1	0,1	0,1	0,002	1 ccm 5	0	0
0,1	0,08	0,1	0,002	1 „ 5	—	—
0,1	0,05	0,1	0,002	1 „ 5	incomplet	complet
0,1	0.03	0,1	0,002	1 „ 5	—	—
0,1	0,01	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
0,1	0,008	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
0,1	0,005	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
0,1	0,003	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
0,1	0,001	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
—	0,1	0,1	0,002	1 „ 5	Kuppe	Kuppe
—	0,08	0,1	0,002	1 „ 5	—	—
—	0,05	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
—	0,03	0,1	0,002	1 „ 5	—	—
—	0,01	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet
0.1	—	0,1	0,002	1 „ 5	complet	complet

Hämolysin 1 : 2800.

Digitized by Google

Versuch 29 (23. 3. 06).

Drüsenpepton	Ohne Serum	Normalserum 0,1 ccm	Anti-Drüsenpepton (4. Injection) vom 22. 3.
0,1	Kuppe	gr. Kuppe	gr. Kuppe
0,05	complet	complet	complet
0,01	complet	complet	complet
0,005	complet	complet	complet

Seidenpepton.

Das letzte Präparat, das wir untersuchten, war das sogenannte Fibroinpepton oder Seidenpepton, das uns von Herrn Dr. Peter Bergell gütigst überlassen wurde. Wir sprechen Herrn Dr. Bergell an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank dafür aus.

Das Seidenpepton unterscheidet sich von den bisher besprochenen Eiweissderivaten principiell dadurch, dass es ohne Einwirkung von Verdauungssäften gewonnen wird. Es ist in physiologischer Kochsalzlösung leicht löslich.

Das Seidenpepton bot in unseren Experimenten ein ganz besonders interessantes Verhalten dar. Es unterschied sich von den bisher besprochenen Eiweissderivaten dadurch, dass sich ein Vermögen, Complement zu binden, bei den von uns gewählten Mengen und Versuchsbedingungen wenigstens, überhaupt nicht nachweisen liess, dass aber Zusatz von inactivem Normalserum stärkste Complementbindung auslöste. Dieses Verhalten war ein absolut regelmässiges, wie wir in zahlreichen Versuchen feststellen konnten, wenngleich individuelle Schwankungen stets vorhanden waren. Wir haben das Seidenpepton wegen seines sehr charakteristischen Verhaltens deshalb besonders zu Demonstrationszwecken benutzen können, weil hier das Aufsuchen einer unterbindenden Dosis durch einen Vorversuch überflüssig ist.

Die folgenden Protokolle bringen die Ergebnisse unserer Experimente zum Ausdruck, so weit sie sich insbesondere mit der Frage der Erzeugung von Immunamboceptoren befassten.

Vorbehandlung von Kaninchen mit Seidenpepton.

Kaninchen No. 1.
5. 4. 06. 0,5 g Seidenpepton subcut.
10. 4. 06. 2,0 g „ „
17. 4. 06. Serum entzogen.
18. 4. 06. 2,0 g Seidenpepton subcut.
29. 4. 06. †.

Kaninchen No. 2.
5. 4. 06. 0,5 g Seidenpepton subcut.
10. 4. 06. 2,0 g „ „
17. 4. 06. Serum entzogen.
18. 4. 06. 2,5 g Seidenpepton subcut.
2. 5. 06. †.

Kaninchen No. 3.
15. 5. 06. 0,2 g Seidenpepton subcut.
20. 5. 06. 0,2 g „ „
30. 5. 06. Serum entzogen.
30. 5. 06. 0,3 g Seidenpepton subcut.
11. 6. 06. †.

Kaninchen No. 4.
15. 5. 06. 0,2 g Seidenpepton subcut.
19. 5. 06. 0,3 g „ „
30. 5. 06. Serum entzogen.
30. 5. 06. 0,3 g Seidenpepton subcut.
15. 6. 06. 0,3 g „ „
23. 6. 06. †.

Digitized by Google

Versuch 30 (5. 4. 06).

Seidenpepton	Ohne Antiserum	Normalserum 0,1	Anti-Wittepepton 0,1
0,1	complet	—	fast 0
0,05	complet	—	incomplet
0,025	complet	fast 0	incomplet
0,0125	complet	gr. Kuppe	complet
—	—	0,1 complet	0,1 complet

Im normalen Kaninchenserum finden sich also sehr zahlreiche Amboceptoren gegen Seidenpepton.

Versuch 31.

a) Seidenpepton (6. 4. 06).

Seidenpepton	Normalserum I		Normalserum II		Normalserum III		Anti-Wittepepton		Anti-Chapoteaut-pepton	
0,02	0,1	**0**	0,1	fast 0	0,1	gr. Kuppe	0,1	**fast 0**	0,1	incompl.
0,02	0,05	**gr.Kuppe**	0,05	f. compl.	0,05	compl.	0,05	**incompl.**	0,05	compl.
0,02	0,01	compl.	0,01	compl.	0,01	compl.	0,01	compl.	0,01	compl.
0,02 compl.		—		—		—		—		—
—	0,1	compl.	0,1	compl.	0,1	compl.	0,01	compl.	0,1	compl.

b) Chapoteautpepton.

Chapoteaut-pepton										
0,05	0,1	**0**	0,1	gr. Kuppe	0,1	Kuppe	0,1	**gr.Kuppe**	0,1	incompl.
0,05	0,05	**gr.Kuppe**	0,05	incompl.	0,05	compl.	0,05	**gr.Kuppe**	0,05	compl.
0,05	0.01	compl.	0,01	compl.	0,01	compl.	0,01	compl.	0.01	compl.
0,05	0,005	compl.	0,005	compl.	0,005	compl.	0,005	compl.	0,005	compl.
0,05 compl.		—		—		—		—		—

c) Wittepepton.

Wittepepton										
0,002	0,1	**0**	0,1	0	0,1	Kuppe	0,1	0	0,1	incompl.
0,002	0,05	**incompl.**	0,05	incompl.	0,05	f. compl.	0,05	**gr.Kuppe**	0,05	compl.
0,002	0,01	compl.	0,01	compl.	0,01	compl.	0,01	**incompl.**	0,01	compl.
0,002	0,005	compl.		—		—		—		—
							0,005	compl.		

In allen 3 Serien zeigt sich Normal-Serum I und Antiwittepepton-Serum am stärksten, die Reihenfolge ist bei Seidenpepton und Chapoteaut-Pepton so, dass zuerst das Normal-Serum I steht, dagegen erweist sich dem Wittepepton gegenüber das Antiwittepepton stärker.

Findet durch die Vorbehandlung von Kaninchen mit Seidenpepton eine Steigerung des Amboceptorengehaltes statt?

Digitized by Google

Versuch 32 (18. 4. 06).

Seidenpepton	Serum des Kaninchens No. 1. vor der Behandlung 5. 4.	Serum des Kaninchens No. 1. nach der Behandlung mit Seidenpepton 17. 4.	Serum des Kaninchens No. 2. vor der Behandlung 5. 4.	Serum des Kaninchens No. 2. nach der Behandlung 17. 4.	Serum eines mit Drüsenpepton behandelten Kaninchens	Serum eines mit Glykogen Grübler behandelten Kaninchens
0,02	0,1 **incompl.**	0,1 f. compl.	0,1 **fast 0**	0,1 **kl.Kuppe**	0,1 0	0,1 0
0,02	0,08 **incompl.**	0,08 compl.	0,08 **kl.Kuppe**	0,08 **incompl.**	0,08 **fast 0**	0,08 **fast 0**
0,02	0,05 compl.	0,05 compl.	0,05 **l.Hemmg.**	0,05 compl.	0,05 **l.Hemmg.**	0,05 **incompl.**
0,02	0,03 compl.	0,03 compl.	0,03 compl.	0,03 compl.	0,03 compl.	0,03 compl.
0,02 compl.	—	—	—	—	—	—
—	0,1 compl.	0,1 compl.	0,1 compl.	0,1 compl.	0,1 compl.	0,1 compl.

Hämolysin: 1 : 1500.

Ergebniss: Der Gehalt an Amboceptoren ist trotz der Vorbehandlung mit Seidenpepton nicht gestiegen, sondern sogar noch gesunken. Er ist auch wesentlich niedriger, als in 2 anderen Seris von Kaninchen, von denen das eine Drüsenpepton-, das andere Glykogeninjectionen erhielt.

Versuch 33 (31. 5. 06).

Seidenpepton	Serum des Kaninchens No. 3 vor der Behandlung 15. 5.	Serum des Kaninchens No. 3 nach 2 Injectionen 30. 5.	Serum des Kaninchens No. 4 vor der Behandlung 15. 5.	Serum des Kaninchens No. 4 nach 2 Injectionen 30. 5.
0,02	0,2 0	0,2 0	0,2 complet	0,2 **Kuppe**
0,02	0,15 0	0,15 0	0,15 complet	0,15 **Kuppe**
0,02	0,1 0	0,1 0	0,1 complet	0,1 **Kuppe**
0,02	0,05 0	0,05 Kuppe	0,05 complet	0,05 complet
0,02	—	0,01 complet	—	—
0,02 compl.	—	—	—	—
—	0,2 complet	0,2 complet	0,2 complet	0,2 complet

Hämolysin (Titer 1 : 3000): 1 : 1500.

Ergebniss: Das Kaninchen No. 3 zeigte nach 2 Injectionen eine Verminderung des Antikörpergehaltes, No. 4 eine Vermehrung. Die drei Kaninchen, deren Antikörpergehalt sich verminderte, starben nach der folgenden Injection, das eine Kaninchen No. 4, dessen Antikörpergehalt sich vermehrte, blieb nach der folgenden Injection am Leben.

Die Deutung der beim Seidenpepton von uns erhobenen Befunde ist besonders schwierig und sehen wir zunächst von jedem Erklärungsversuch ab. Leider war es uns nicht möglich, weitere Versuche mit diesem interessanten Präparate zu machen, weil das uns zur Verfügung gestellte Quantum hierzu nicht ausreichte. Es wäre auch die Frage ins-

Digitized by Google

besondere noch genauerer Untersuchungen werth, ob es sich bei der Abnahme der bindenden Gruppen im Normalserum bei der Vorbehandlung mit Seidenpepton um eine regelmässige oder wenigstens häufige Erscheinung handelt, ferner ob dieser Vorgang im Zusammenhang mit der Art steht, wie das Thier die Injection von Seidenpepton verträgt. Endlich wäre noch zu untersuchen, ob nicht vielleicht durch die Seidenpeptoneinspritzungen das hämolytische Vermögen des Kaninchenserums gegen Hammelblut gesteigert wird, da auf diesem Wege dann eine Abnahme der Peptonamboceptoren vorgetäuscht werden könnte. Sollten sich unsere Resultate jedoch bei weiteren Nachprüfungen bestätigen lassen, dann wäre es besonders wichtig, vergleichende Stoffwechseluntersuchungen mit dem Seidenpepton anzustellen, da, wie wir weiter sehen werden, ein Parallelismus zwischen dem Vorhandensein von bindenden Gruppen im Serum für die colloidalen Nährstoffe und deren Assimilationsfähigkeit zu bestehen scheint.

Schluss.

Es ist zweifellos, dass die vorliegende Methode äusserst complicirt ist und besonders für den Unerfahrenen vielerlei Fehlerquellen in sich birgt. In dem vorliegenden Fall, wo es sich um Stoffe handelt, die sich nicht durch so charakteristische Eigenschaften wie beispielsweise die pathogenen Mikroorganismen auszeichnen, ist die Anwendung dieser Methode besonders schwer. Während es nämlich bei pathogenen Mikroorganismen leicht gelingt nachzuweisen, dass die Complementbindung durch den Herantritt eines specifischen Antikörpers an das Typhusmolekül z. B. erfolgt, lässt sich ein solcher Nachweis beim Glykogen z. B. nicht führen. Wir können deshalb nur mit Rücksicht auf die Analogien mit den Vorgängen an den besser zu überblickenden pathogenen Mikroorganismen den Wahrscheinlichkeitsschluss machen, dass es sich hier bei den Nährstoffen um die Functionen bestimmter Substanzen handelt, welche in den normalen Körperflüssigkeiten vorhanden sind und sich mit dem Nährstoff-Molekül verbinden können. Dabei scheint es nicht einmal, als ob die Thatsache, dass ein Molekül für den Organismus assimilirbar, d. h. als Nährstoff geeignet ist, wirklich entscheidend für dieses Phänomen ist, zumal nach unseren eigenen Erfahrungen und den Versuchen von Landsteiner und Stankovic (18) der colloidale Charakter des Moleküls für das Phänomen der Complementbindung in Lösungen von grosser Wichtigkeit ist. Unsere Vorstellung geht dahin, dass die Veränderung der physikalisch-chemischen Beschaffenheit eines Moleküls durch den Eintritt einer anderen Substanz in dieses die Ursache für die Complementbindung ist[1]). Wir möchten also den Nachdruck

1) Damit wollen wir nicht einmal ausdrücken, dass diese Substanz zu dem Nährstoffmolekül in dem Verhältniss des Antikörpers zum Antigen stehen muss. — Wir haben also keinen bestimmten Anhaltspunkt dafür, dass die Substanz, die, im normalen Serum vorkommend, beispielsweise in das Glykogen eintritt, und so die Complementbindung verursacht, ein Antiglykogen ist. Vielmehr kann dies irgend eine Substanz sein, dio im Stande ist, an das Glykogen-Molekül heranzutreten und dieses so physikalisch-chemisch zu verändern.

Digitized by Google

auf das physikalische legen. Auch für die Bildung dieser unserer Ansicht waren die Erfahrungen maassgebend, die wir auf dem Gebiete der Infectionserreger gesammelt haben, denn es zeigte sich dort, dass man Complementbindungen nur mit solchen Seris erhält, welche wir bisher zu den anti-infectiösen im weitesten Sinne rechnen. Solche Sera haben aber in ausgesprochenstem Maasse die Wirkung, dass sie die betreffenden Antigenmoleküle in ihrem physikalischen Aggregatzustande verändern, indem sie sie zusammenballen (präcipitirende Wirkung) oder sie auflösen (lytische Wirkung). Hierbei lassen wir es vollkommen dahingestellt, ob diese beiden Wirkungen, die Präcipitirung und die Lyse, zwei ganz verschiedene Vorgänge sind und von zwei ganz verschiedenen Substanzen (einerseits den Präcipitinen, andererseits den Amboceptoren), hervorgerufen werden. Nur das eine können wir mit Sicherheit sagen, dass ein sichtbarer Präcipitationsvorgang nicht dabei nöthig ist. Nun können wir aber nachweisen, dass die Präcipitirung aus zwei Phasen besteht, einmal aus dem Zusammentritt zweier Substanzen (der präcipitablen und der präcipitirenden Substanz), andererseits aus dem Eintritt der sichtbaren Ausflockung. Diese letztere kann, wie wir durch die Untersuchungen von Joos, Neisser und Bechthold, Eisenberg u. a. wissen, durch mannigfache Einflüsse behindert werden, so durch Aenderung der Salzconcentration, insbesondere aber durch schützende Eiweissstoffe.

Demgemäss können wir auch nicht mit Sicherheit im vorliegenden Falle behaupten, um welche Art Substanzen es sich handelt, die in die Nährstoffmoleküle eintreten und dadurch das Phänomen der Complementbindung hervorrufen. Dass thatsächlich Stoffe, die im Körperhaushalte vorkommen, an Nährstoff-Moleküle herantreten können, dafür sprechen die in der Fussnote aufgeführten Arbeiten[1]). Wir können vielmehr nur auf Grund unserer Protokolle die nackten Thatsachen bringen und an der Hand derselben prüfen, inwieweit diese geeignet sind, für die mit

---

1) Kutscher (22) machte die Beobachtung, dass eine aus dem Witte'schen Pepton isolirte Albumose (Deuteroalbumose) Globuline aus Pferdeserum, Vitellin, Myosin und Muskelsyntonin aus alkalischer Lösung zu fällen vermochte. Das gleiche Fällungsvermögen zeigten Protalbumosen und das klar filtrirte Albumosegemisch des Witte'schen Peptons. Liess man die genannten Eiweisslösungen zu verdünnten Albumoselösungen tropfen, dann bildete sich eine starke Trübung, die sich schnell zu Flocken zusammenballte und als voluminöser Niederschlag auf den Boden des Gefässes sank.

Die Ursache dieser Niederschlagsbildung sieht Kutscher darin, dass es zwischen Globulin, Vitellin, Myosin und Albumosen zu globulinartigen Verbindungen kommt.

Hierfür spricht auch folgende Beobachtung Hildebrandts (Verhandl. d. Congr. f. innere Medicin 1893). Hildebrandt versetzte Hundeserum mit Somatose (Deutero- + Heteroalbumose) und konnte nach einiger Zeit eine Abnahme der zugefügten Albumosen, dagegen eine Zunahme der Globuline constatiren. (Z. f. phys. Chemie, Bd. 18, S. 190, 191.)

Weiter berichtet Hildebrandt über Injectionen von Somatose in die Gefässe von Hunden. Der Erfolg war ein Verschwinden der Somatose und eine Zunahme

Digitized by Google

gewissen Nährstoffen an Lebenden gemachten Erfahrungen bei Stoffwechsel- und Ernährungsversuchen eine Erklärung zu geben.

Auch in dieser Hinsicht müssen wir bei der Verwerthung unserer Resultate Vorsicht walten lassen. Vor Allem ist hierbei zu berücksichtigen, dass wir alle unsere Versuche parenteral am Kaninchen vorgenommen haben. Wir dürfen daher zum etwaigen Vergleich streng genommen nur derartige Stoffwechseluntersuchungen heranziehen, bei denen gleichfalls die Zufuhr der Nährstoffe mit Umgehung des Darmrohres am Kaninchen geschah. Denn unsere Kenntnisse über die verschiedenen Phasen, welche ein Nährstoffmolekül während der Darmverdauung und Resorption erleidet, sind noch so lückenhaft und so widersprechend, dass wir diesen Theil vorläufig bei unseren Versuchen ausser Acht zu lassen, vorzogen.

Weiterhin üben bereits die Art der Herstellung eines Präparates wie aus unseren Versuchen bei Glykogen, Peptonen und Albumosen zu ersehen ist, einen beträchtlichen Einfluss auf den Ausfall des Experimentes aus. Das sind Dinge, die durch die Arbeiten von Pick und Obermeyer unserem Verständniss näher gerückt sind, indem diese Autoren zeigten, dass bereits die Erhitzung eines Eiweissmoleküls genügt, um dieses an andere Gruppen (Receptoren) des Organismus angreifen zu lassen, als das gleiche unerhitzte Molekül. Trotzdem aber ergeben sich bei Innehaltung dieses vorsichtigen Standpunktes bemerkenswerthe Analogien zwischen dem Ausfall unserer Versuche und den Beobachtungen anderer Autoren am lebenden Organismus.

In dieser Hinsicht möchten wir an die Spitze unserer Ausführungen die Frage nach der teleologischen Bedeutung von Substanzen im Serum,

---

der Globuline des Blutes. Diese Resultate erklären sich nach Kutscher ebenfalls durch das Eintreten einer Verbindung von Albumosen mit den Blutglobulinen.

Auf die gleiche Weise erklärt Kutscher die Deficite, welche Hofmeister (23) stets bei seinen subcutanen oder intravenösen Injectionen von „Pepton" zwischen dem den Thieren injicirten und dem durch dieselben zur Ausscheidung gebrachten Pepton bemerkte.

Freilich konnten diese Kutscher'schen Befunde von Ch. Inagaki (24) in einer eben erschienenen Arbeit nicht bestätigt werden. Inagaki versetzte verschiedene Präparate von Deuteroalbumose mit Hunde- und Pferdeserum, ohne dass irgend eine Trübung oder Fällung auftrat. Auch die weiteren Bemühungen mit chemischen Methoden, eine in Lösung gebliebene Verbindung von Albumosen und Serumbestandtheilen festzustellen, führten zu keinem Ergebniss. Dieser negative Ausfall der Versuche Inagaki's beweist natürlich keineswegs, dass keine gelösten Verbindungen vorhanden waren, sondern es liegt sehr wohl die Möglichkeit vor, dass nur die zur Verfügung stehenden chemischen Methoden unzureichend sind, während vielleicht die biologische Complementbindung zum Ziele geführt hätte.

Sehr bemerkenswerth erscheint im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen die von Inagaki festgestellte Affinität der Albumosen zum Nucleohiston. Dieses verbindet sich salzartig mit ihnen, solange es in freiem oder dissociirtem Zustande ist, woraus folgt, „dass die im Körper selbst gebildeten oder künstlich hineingebrachten Albumosen von den Zellsubstanzen aufgenommen oder fixirt werden können". Diese Fixation ist aber nach Ehrlich die nothwendige Voraussetzung für die Entstehung von Amboceptoren und Antistoffen überhaupt.

Digitized by Google

welche eine Affinität zu Nährstoffen besitzen, stellen. Diese würden die Wirkung haben, dass sie das Nährstoffmolekül nach der Richtung verändern, dass es schwerer ausgeschieden wird, um es so der Säftemasse bezw. den Zellen zu ermöglichen, die Nährstoffe nach dem Bedarfsort zu transportiren, wo der Nährstoffhunger, d. h. eine erhöhte Spannung zu diesen Stoffen herrscht und wo sie in Folge eben dieser erhöhten Spannung aus dem Blute abgegeben werden. Das ist ja eine Auffassung, die Ehrlich seit langem vertritt. Wenn diese Ansicht richtig ist, dann muss sich dies im Experiment in vivo so äussern, dass Stoffe, für die wir bei unserer Versuchsanordnung bindende Gruppen nachweisen können, bei parenteraler Einführung nicht sofort ausgeschieden werden dürfen, sondern vielmehr als Nährstoffe dienen können. Weiterhin können wir, falls wir die betr. Stoffe des normalen Serums auf Grund der Ehrlich'schen Theorie als von den lebenden Organen abgestossen auffassen, ihr Vorhandensein als Indicator dafür betrachten, dass für das betr. Nährstoffmolekül aufnahmefähige Zellen irgendwo im Organismus sind, dass es also assimilirbar ist.

In dieser Hinsicht findet sich in der That ein sehr bemerkenswerther Parallelismus zwischen den in unseren Versuchen niedergelegten Ergebnissen und den Stoffwechseluntersuchungen anderer Autoren, besonders bezüglich des Wittepeptons und der Hemialbumose einerseits und des Drüsenpeptons andererseits.

Während für das Wittepepton und die Hemialbumosen in unseren Versuchen bindende Substanzen im Serum nachgewiesen werden konnten, die sich sogar anscheinend immunisatorisch steigern liessen, war dies für Drüsenpepton fast garnicht der Fall. Thatsächlich stimmen in der Literatur bezüglich des Wittepeptons und der Hemialbumose die Angaben darin überein, dass diese Stufe noch ein ausgesprochener Eiweissparer, wenigstens bei der Einführung per os, ist. Wir verweisen diesbezüglich, ohne irgendwie den Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, auf die Arbeiten von Pollitzer (25) v. Gerlach (26), Ellinger (27) und Blum (28). Was ihr Verhalten bei parenteraler Einführung anbelangt, so verzichten wir auf das Eingehen auf die diesbezügliche Literatur und begnügen uns mit dem Hinweis auf zwei zusammenfassende Arbeiten von v. Leube und Umber. Während v. Leube (29) die Peptone und Albumosen für unbrauchbar, ja gefährlich hält, wenn sie mit Umgehung der Darmwand, d. h. ohne in derselben die nothwendigen Umformungen erfahren zu haben, in die Blutbahn gelangen, und angiebt, dass sie bei ihrer Circulation im Blute toxische Wirkungen entfalten und als Fremdstoffe ausgeschieden werden, führt Umber (30), gestützt auf die Untersuchungen von Pick und Spiro die Giftigkeit der Peptone und Albumosen auf das Peptozym, das ihnen anhaftet, zurück. Befreit man die Präparate vom Peptozym, dann fallen nach diesen Autoren ihre toxischen Eigenschaften weg. Im übrigen seien die Albumosen und Peptone nicht gleichwerthig, indem die ersteren Eiweiss ersetzen können, während die letzteren dies nicht mehr zu thun vermögen. „Wenn wir noch ausserdem sehen, wie auch im normalen Organismus Albumosen intermediär im Blute kreisen, und sich auch

Digitized by Google

sonst im Körper finden — wie z. B. in gewissen Exsudaten der serösen Höhlen, ohne in den gleichzeitigen Urin überzugehen, so muss sich uns doch die Vorstellung aufdrängen, dass Albumosen als solche, wie sie die Darmwand resorbirt und wie sie intermediär im Stoffzerfall entstehen, überhaupt garnichts Körperfremdes und damit Giftiges sind."

Auf Grund unserer biologischen Untersuchungen werden wir diesen Standpunkt Umber's für gerechtfertigt halten müssen, indessen mit der einschränkenden Berücksichtigung, dass die Albumosen bei parenteraler Einführung vermöge ihrer nach unseren Ergebnissen noch erhaltenen Artspecificität ebenso wie heterologes Eiweiss toxisch wirken können, während sie vom Darme aus, wegen der dort weiter erfolgenden Artenspecificirung besser vertragen werden. Damit würden die Leube'schen Beobachtungen über die Giftigkeit dieser Präparate bei parenteraler Einführung eine Erklärung finden.

Anders als die Hemialbumosen verhält sich nach den Stoffwechselversuchen Ellinger's das Drüsenpepton (Antipepton nach Kühne). Das Drüsenpepton vermochte vom Darme aus zwar den Stickstoffverlust zu verringern, aber nicht ganz aufzuheben, während wir über parenterale Versuche mit diesem Präparate nichts aussagen können. Es ist jedoch anzunehmen, dass es bei parenteraler Einführung noch weit weniger geeignet ist, Eiweissstoffe zu ersetzen. In Uebereinstimmung damit steht der von uns erhobene Befund, dass das Drüsenpepton im Serum fast keine bindenden Gruppen vorfindet, sowie die von Pick und Obermeyer gefundene Thatsache, dass es nicht als Präcipitinogen zu wirken vermag.

Aber nicht nur für die Gruppe der Eiweissderivate lassen sich derartige Uebereinstimmungen zwischen den Ergebnissen unserer Versuche und den in vivo angestellten feststellen, sondern auch für das Glykogen. Hier sind besonders die von Gürber unter von Leube's (29) Leitung ausgeführten Untersuchungen bedeutungsvoll, welche zeigten, das Glykogen bei subcutaner Anwendung gut resorbirt und assimilirt wird. Wenigstens war im Urin mehrere Tage lang weder Zucker noch Glykogen nachweisbar. Anders verhielt sich das Dextrin. Dieses wurde zwar gut resorbirt, wurde aber dann unverbrannt mit dem Urin ausgeschieden, was zu dem von Wendelstadt erhobenen Befund, dass das Dextrin kein Complement zu binden vermag, vorzüglich stimmt. Ebenso zeigte Wendelstadt (15), dass das Gummi arabicum und die Cellulose, zwei Substanzen, von denen es seit langem bekannt ist, dass sie nicht assimilirbar sind, Complement nicht binden.

Somit ersehen wir, dass eine Reihe von Thatsachen dafür spricht, dass es sich bei diesen Versuchsergebnissen seitens gewisser Nährstoffe in vitro um Vorgänge handelt, die möglicherweise auch im lebenden Organismus eine Rolle spielen. Als weitere Stütze hierfür wäre auch der folgende mit den in vitro gemachten Beobachtungen im Einklang stehende Versuch Wendelstadt's anzuführen. Dieser Autor fand, dass bei Kaninchen, denen er innerhalb 24 Stunden dreimal je 1 g reines Glykogen intravenös injicirte, das Complement aus dem Serum verschwand und erst ganz allmählich nach einigen Tagen wiederkehrte.

Digitized by Google

Wir sind natürlich weit davon entfernt, heute bereits zu behaupten, dass es möglich sei, mit Hilfe des von uns angegebenen Weges experimentell diese schwierigen Fragen der Ernährung und des Stoffwechsels erfolgreich zu bearbeiten. Immerhin erscheinen uns aber unsere bisherigen Versuche die Möglichkeit zuzulassen, dass man mit dieser Untersuchungsmethode manche noch ungelöste Frage aus dem Gebiet der Ernährungs- und Stoffwechselstörungen studieren könnte. Weiterhin dürfte es sich empfehlen, durch grössere Versuchsreihen mittelst verschiedenster Präparate zu entscheiden, ob der aus unseren bisherigen Versuchen hervorgehende Parallelismus zwischen dem Complementbindungsvermögen von Nährstoffen unter dem Einflusse normalen Serums und der Fähigkeit des Organismus, diese zu assimiliren, durchgehend ist, oder ob es sich in unseren Versuchen nur um eine zufällige Uebereinstimmung handelt.

Nachtrag.

Nach Fertigstellung unseres Manuscriptes erschien aus der Leubeschen Klinik von Lüdke[1]) eine Arbeit, die sich mit dem Nachweis von Antituberkulin beschäftigt und in der über Versuche berichtet wird, die im Anschluss an eine von uns veröffentlichte vorläufige Mittheilung (Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 645. Sitzung des Vereins f. innere Med., Berlin vom 19. 3. 06) über die vorliegenden Untersuchungen angestellt wurden. Lüdke immunisirte mehrere Kaninchen mit Deuteroalbumose und fand, dass das Serum der so vorbehandelten Thiere in Dosen, in denen es vorher ohne Einfluss auf die Deuteroalbumose blieb, später diese zur Complementbindung befähigte. In Uebereinstimmung mit unseren beim Wittepepton und der Hemialbumose erzielten Ergebnissen gelangt Lüdke für die Deuteroalbumose zu dem Schluss, dass nach wiederholten Injectionen von Deuteroalbumose im Serum von Kaninchen „hemmende“ (d. h. complementbindende) Stoffe auftreten. Eine längerwährende oder excessive Anhäufung von Antikörpern findet jedoch nicht statt.

Literatur.

1. Klein, Zur Frage der Antikörperbildung. Wien. klin. Wochenschr. 1902. No. 29.
2. Jacoby, Hofmeister's Beiträge. Bd. 1.
3. Obermeyer und Pick, Ueber die chemischen Grundlagen der Arteigenschaften der Eiweisskörper. Bildung von Immunpräcipitinen durch chemisch veränderte Eiweisskörper. Wien. klin. Wochenschr. 1906. No. 12.
4. Obermeyer und Pick, Wien. klin. Rundschau. 1902. No. 15; sowie Wien. klin. Wochenschr. 1904. No. 10
5. Michaelis und Oppenheimer, Ueber die Immunität gegen Eiweisskörper. Arch. f. Anatom. u. Physiol. Physiolog. Abtheil. Supplem. 1902. S. 336. — L. Michaelis, Untersuchungen über Eiweisspräcipitine. Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 21. (Verein f. inn. Med.)

---

1) Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1907. Bd. VII. H. 1.

Digitized by Google

6. Rostoski, Ueber Albumosen und Peptonpräcipitine. Sitzungsber. d. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg. 1902.
7. Sacconaghi, Ueber die Präcipitine der Verdauungsproducte. Zeitschr. f. klin. Med. 1904. Bd. 51.
8. P. Th. Müller, Centralbl. f. Bakteriol. I. Abth. Orig. 1902. Bd. 32.
9. Fleischmann, Ueber die präcipitogene Eigenschaft trypsinverdauten Rinderserums. Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 59.
10. Bordet und Gengou, Substances sensibilisatrices dans les sérums. Annales de l'Instit. Pasteur. 1901. Bd. XV. p. 289.
11. Gengou, Sur les sensibilisatrices contre les substances albuminoides. Ann. de l'Instit. Pasteur. 1902. Bd. XVI. p. 734.
12. Wilde, Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 34 und Arch. f. Hyg. Bd. 40. H. 1.
13. v. Dungern, Münch. med. Wochenschr. 1900. No. 20.
14. v. Lingelsheim, Zeitschr. f. Hygiene. 1903. Bd. 42.
15. Wendelstadt, Ueber die Einwirkung von Glykogen auf hämolytische Vorgänge. Centralbl. f. Bact. Orig. 1903. Bd. 34.
16. Wassermann und Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 12.
17. J. Citron, Ueber natürliche und künstliche Aggressine. Centralbl. f. Bact. 1906. Bd. 41.
18. Landsteiner und Stankovic, Ueber die Bindung von Complement durch suspendirte und colloid gelöste Substanzen. Centralbl. f. Bacterial. Orig. 1906. Bd. 42. H. 4.
19. Uhlenhuth, Sitzungsber. d. Freien Vereinig. f. Mikrobiolog. 1906. Centralbl. f. Bact. Bd. 38. Referate S. 36, sowie Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 31.
20. Moll, Hofmeister's Beiträge. Bd. 6.
21. Schütze, Zur Kenntniss der Präcipitine. Festschrift für v. Leyden.
22. Kutscher, Zur Kenntniss der ersten Verdauungsproducte des Eiweisses. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1897. Bd. 23.
23. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 5. S. 136.
24. Ch. Inagaki, Ueber den chemischen Mechanismus der Eiweissassimilation. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907. Bd. 50. S. 449.
25. Pollitzer, Ueber den Nährwerth einiger Verdauungsproducte des Eiweisses. Pflüger's Archiv. 1885. Bd. 37.
26. v. Gerlach, Die Peptone in ihrer wissenschaftlichen und practischen Bedeutung. Hamburg u. Leipzig bei Leop. Voss. 1891.
27. Alex. Ellinger, Ernährungsversuche mit Drüsenpepton. Zeitschr. f. Biologie. 1896. Bd. 33.
28. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1900. Bd. 30.
29. v. Leube, Ueber extrabuccale Ernährung. Die Deutsche Klinik am Ende des 20. Jahrhunderts von v. Leyden u. Klemperer. 1903. Bd. 1. S. 70.
30. Umber, Fortschritte der Eiweisschemie und ihre klinische Bedeutung. Ebendas. S. 598.

Digitized by Google

XVI.

Aus dem Institut für allgemeine Pathologie in Moskau.

Experimentelle Untersuchungen über Herzarhythmie.

Von

Dr. **D. Pletnew,**

Privatdocent und Assistent der medicinischen Poliklinik in Moskau.

(Hierzu Tafel XIV.)

Die Frage der Herzunregelmässigkeiten ist eine der verwickeltsten in der Thier- resp. Menschenpathologie. Die Wichtigkeit des Organs, dessen Functionsstörungen ausser anderen Symptonen sich mit Unregelmässigkeiten des Rhythmus äussern für das Leben, die Verschiedenheit der Bedingungen, unter welchen die Arhythmie vorkommt, alles dies macht es erklärlich, dass die Arhythmie so viele klinische und experimentelle Arbeiten gefördert hat, dass auch jetzt noch auf diesem Gebiete gearbeitet wird.

Vortreffliche Untersuchungen von Ph. Knoll und H. E. Hering haben in die Frage viel Licht gebracht, aber nichts desto weniger kann die Frage als unentschieden betrachtet werden. Ich habe nicht die Absicht, hier die Arbeiten der genannten Gelehrten, und mancher Anderen (z. B. Riegel, Quincke, Maixner, Wenkebach, Henschen u. s. w.) wiederzugeben. Jedermann, der sich für Herzpathologie interessirt, kennt sie gewiss — ich gehe zu meinen eigenen Experimenten über.

Die Experimente wurden an Kaninchen und grossen Hunden (15 bis 25 kg Gewicht) angestellt. Die Methode der Versuche war folgende. Bei mit 1proc. Lösung curarisirten Kaninchen wurde das Os sterni mit 3—4 Rippen resecirt und das Herz damit freigelegt. Die Bewegung des Herzens wurde mit der von Knoll angegebenen Suspensionsmethode registrirt. Die Arhythmie wurde durch Erhöhung des Intracardialdruckes durch Abklemmung des Aortenbogens hervorgerufen. Da die Experimente dieser Reihe im Wesentlichen, was die Methode und die Resultate anbetrifft, mit den Angaben von H. E. Hering (1)

Digitized by Google

übereinstimmend sind, so bespreche ich sie nicht besonders und gehe zu den Versuchen[1]) über, die an Hunden angestellt worden sind.

Wie schon oben gesagt, wurden grosse Hunde zum Experimentiren gebraucht. Unter leichter Morphium- und Aethernarkose wurden die Halsnerven und Gefässe, der Nacken, dort, wo das Occipitale und der Atlas zusammenkommen, präparirt, wonach Curare in 1 proc. wässeriger Lösung in die Vene eingeführt und künstliche Athmung eingeleitet wurde. Auf der linken Seite wurden 3—4 Rippen, je nach der Grösse des Hundes, resecirt und damit das Herz freigelegt. Die Herzthätigkeit wurde auf folgende Weise registrirt. Das Endocardiogramm wurde vom linken Ventrikel vermittelst eines gebogenen Glasrohres, welches durch die Vena pulmonalis in's Cavum ventriculi eingeführt wurde, aufgenommen. In den Fällen, wo auch der Vorhof verzeichnet wurde, wurde ein gerades Glasrohr in eine andere Vena pulmonalis eingeführt. Die Glasröhre war mit 1 proc. Lösung von Natrium citricum gefüllt und vermittelst Kautschukröhren mit metallischen Kapseln, inmitten welcher eine dünne Kautschukkapsel war, vereinigt. Von der entgegengesetzten Seite waren die Metallkapseln vermittelst Kautschukröhren mit einem Marey'schem Tambour vereinigt, dessen Federn auf fortlaufendem berusstem Papiere des Hering'schen Kymographion schrieben.

Auf diese Weise waren die Schwankungen des Blutdruckes in den Herzhöhlen mit der Feder des Marey'schen Tambours verzeichnet.

Die Höhe des arteriellen Druckes wurde vermittelst des mit der Art. femoralis verbundenen Quecksilbermanometers verzeichnet. Die Erhöhung des Endocardialdruckes wurde erzielt durch:

I. elektrische Reizung des verlängerten Markes, resp. des Vasomotorencentrums, vermittelst eines Inductionsapparats auf die von R. Heidenhain (2) angegebene Weise, so dass eine Elektrode in's Mark durch das Foramen atlanto-occipitale, die andere Elektrode durch eine im Os occipitale künstlich gemachte Oeffnung im oberen Theil des verlängerten Markes dicht unter dem Kleinhirn eingestochen war. Bei solcher Lage der Elektroden geht der elektrische Strom entlang dem verlängerten Marke und erregt das Vasomotorencentrum. Die beiden Vagosympathici wurden durchschnitten. In einer Reihe von Experimenten war das verlängerte Mark am For. atlanto-occipitale quer durchschnitten und das periphere Ende des Rückenmarkes elektrisch gereizt.

II. durch Eingiessung von physiologischer Kochsalzlösung in die beiden Aa. subclaviae oder Aa. femorales.

III. durch Abklemmung der Aortenwurzel.

I.

Die Ergebnisse der Versuche der ersten Reihe sind folgende:

Der Arteriendruck wächst bei Reizung des Vasomotorencentrums in

---

1) Nur das Wesentliche von den Versuchen wird an dieser Stelle besprochen. Ausführlich ist es in einem Buch, das unter dem Titel „Experimentelle Untersuchungen über das Entstehen der Herzarhythmie" in russischer Sprache erschienen ist, besprochen.

Digitized by Google

manchen Fällen (Vers. XVII, XVIII, XIX u. s. w.) rasch in 1—3 Minuten, in anderen (Vers. XXII, XXIII u. s. w.) allmählich. Die Grösse, auf welche der anfängliche Druck anwächst, ist verschieden, von 48 mm Hg (Vers. XXIII) bis auf 138 mm Hg (Vers. XIX). Der Grad der Druckerhöhung steht in keinem Verhältniss zum anfänglichen Drucke. Gleichzeitig mit der Druckerhöhung ist in den meisten Fällen eine Verminderung der Zahl der Herzschläge notirt, in einer geringen Zahl von Fällen (3 von 15) ist die Zahl der Herzschläge unverändert geblieben und nur in einem Falle war die Herzaction während der dauernden Bigeminie beschleunigt. In 12 Fällen von 15 wurde nun Arhythmie beobachtet. Die Arhythmie besteht aus Extrasystolen, welche einzeln (bigeminus) und gruppenweise (tri-quadrigeminus) vorkommen oder längere Zeit hindurch dauern, — „continuirliche Bigeminie" nach Hering (3). Im Versuche XVIII ist die continuirliche Bigeminie in Form eines pseudoalternans ausgeprägt. In allen Versuchsfällen waren die Bigeminie ventriculäre.

Das Vorkommen der Arhythmie steht in keinem Verhältnisse zur absoluten Höhe des Arteriendruckes während der Reizung. So z. B. im Versuche XVI ist der maximale Druck 164 mm Hg; auf dieser Höhe kommen vereinzelte Extrasystolen vor, und im Versuche XXV bei 258 mm Hg bleibt der Rhythmus immer regelmässig. Continuirliche Bigeminie kommt bei 208 mm Hg. (Vers. XVIII) und bei 250 mm Hg. (Vers. XVII) vor. Ebenso ist das Entstehen der Arhythmie in keinem Verhältniss zu der Grösse, um welche der Druck bei Reizung wächst. So im Versuche XVI bei Druckerhöhung 34 mm Hg., im Versuche XXI bei Druckerhöhung 110 mm Hg., begegnen wir vereinzelten Extrasystolen, im Versuche XVII bei Druckerhöhung 90 mm Hg., im Versuche XVIII bei Druckerhöhung 48 mm Hg. finden wir continuirliche Extrasystolie, im Versuche XXII bei Druckerhöhung 98 mm Hg. bleibt die Herzthätigkeit ganz rhythmisch. Was die Schnelligkeit, mit welcher der Druck wächst, anbetrifft, so muss gesagt werden, dass vereinzelte Extrasystolen wie bei rascher, so auch bei langsamer Druckerhöhung beobachtet worden sind. Dasselbe gilt auch für Fälle, wo keine Arhythmie vorhanden war. In beiden Fällen von continuirlicher Bigeminie ist die Druckerhöhung rasch gewachsen. Da ich nur über zwei Fälle dieser Art verfüge, so kann ich den genetischen Zusammenhang beider Erscheinungen nicht verbürgen, noch weniger kann ich ihn verneinen und lasse die Frage darüber offen.

Im Falle XVIII von continuirlicher Herzbigeminie nach Aufhebung der Reizung und der damit verbundenen Drucksenkung dauerte die Arhythmie, resp. Extrasystolie noch selbständig längere Zeit und zwar eine Minute fort, worauf die Beobachtung aufgegeben wurde. In keinem anderen Falle von auf die beschriebene Weise und auch anders angestellten Versuchen habe ich diese Erscheinung beobachtet.

Wie soll diese Besonderheit erklärt werden? Da ich nur über eine derartige Beobachtung verfüge, ist es schwer, sich entschieden auszusprechen. Bei der postmortalen Untersuchung (makro- und mikroskopische Untersuchung) sind keine Abnormitäten am Herzen nachgewiesen worden.

Digitized by Google

II.

In der Gruppe der Transfusionsversuche wurden bei einer Reihe der Versuchsthiere aus einem grossen Gefässe, das 2 Meter hoch über dem Thier stand, durch ein dichotomisch getheiltes, mit beiden Aa. subclaviae, bei einer zweiten Reihe mit beiden Aa. femorales verbundenes Rohr etliche Liter (2—5) physiologischer Kochsalzlösung allmählich eingegossen. Beim Zusammenstellen der Ergebnisse dieser ganzen Gruppe muss festgestellt werden, dass bei allmählicher Druckerhöhung im grossen Kreislaufe eine Verlangsamung der Herzthätigkeit, eine Vergrösserung der einzelnen Contractionen vorkommt. Die Herzthätigkeit bleibt immer rhythmisch ausser vereinzelten, selten vorkommenden Extrasystolen. Alles das gilt gleichmässig für Thiere mit unversehrten und durchschnittenen Vagosympathicis.

III.

Die Ergebnisse der Abklemmung der Aortenwurzel bei grossen Hunden sind folgende:

Sogleich nach der Abklemmung kommt es zur Druckerhöhung im linken Ventrikel. Bei unversehrten Halsnerven antwortet das Herz, resp. der linke Ventrikel am Anfang mit Verlangsamung und Verstärkung der Contractionen. Bald kommen dazu vereinzelte verkürzte Extrasystolen, wonach eine längere Periode continuirlicher Extrasystolie folgt — Polygeminie, welche so lange dauert, als die Aorta abgeklemmt ist. Die Herzthätigkeit ist beschleunigt. Mehreren schwächeren Systolen folgen stärkere, compensatorische. Während des Aufhebens der Abklemmung beim sinkenden Drucke im linken Ventrikel kommen gewöhnlich eine, zwei Extrasystolen vor, wonach die Herzthätigkeit wieder rhythmisch wird. Die Zahl der Herzcontractionen ist aber etwas grösser, als vor der Abklemmung, seine systolischen Elevationen werden kleiner.

Die Aenderungen des Herzrythmus bei durchschnittenen Halsnerven bei grossen Hunden während des Abklemmens der Aortenwurzel sind folgende: Verlangsamung, Vergrösserung der einzelnen systolischen Elevationen, vorher vereinzelte Extrasystolen (Bigeminie), wonach Polygeminie folgt. Bei Polygeminie ist die Herzthätigkeit beschleunigt.

Bei durchschnittenen Halsnerven kommt es nicht zu einer so ausgesprochenen Beschleunigung (extrasystolische Tachycardie) wie bei unversehrten Halsnerven. Beim Abnehmen der Pincette bei sinkendem Drucke treten gewöhnlich eine, zwei Extrasystolen auf, wonach die Systolen sich verkleinern, das Herz arbeitet in einem beschleunigterem Rhythmus als vor der Abklemmung.

Im Zusammenhange mit verkleinerten und vorzeitigen Ventrikelcontractionen bei Abklemmen des Aortenbogens entstehen vergrösserte Vorhofscontractionen, was mit gesteigerten Hindernissen für die Thätigkeit des Vorhofes erklärt werden muss. In Folge der Verkürzung der Ventrikeldiastole und Vorzeitigkeit der Ventrikelsystole ist das Einfliessen des Blutes aus dem Vorhofe in den Ventrikel erschwert, der Vorhofsdruck wächst und der Vorhof bedarf schon mehr Kraft zu seiner Entleerung bei der nächsten Ventrikeldiastole, was sich in verstärkten Contractionen äussert.

Digitized by Google

Wenn man die Ergebnisse der Versuche mit Aortenabklemmung, welche an Hunden und Kaninchen gemacht worden sind, zusammenstellt, so kann man folgendes sagen:

Bei Aortenstenosirung und unversehrten Halsnerven beobachtet man bei Hunden schnell vorübergehende Verlangsamung der Herzthätigkeit, die bald der Tachycardie Platz macht. Die Arhythmie dauert fast ununterbrochen, so lange die Aorta stenosirt ist, fort.

Bei Kaninchen dagegen ist die Verlangsamung der Herzthätigkeit langdauernd. Mir ist kein Fall von Uebergang dieser Verlangsamung in Tachycardie begegnet. Die Arhythmie, die gleichzeitig vorhanden ist, hat nicht den Charakter der Continuirlichkeit, den ich bei Hunden gesehen habe.

Bei durchschnittenen Halsnerven wird bei Hunden vorübergehende Verlangsamung mit nachfolgender unbedeutender Beschleunigung beobachtet, die Zahl der Ausschläge bleibt dieselbe, wie vor Abklemmung, bei Kaninchen dagegen wird blos Verlangsamung beobachtet. Arhythmie äussert sich bei Hunden und Kaninchen in Form von Vorhofs- und ventriculären Extrasystolen.

Knoll, der in seinen Untersuchungen an Kaninchen über Herzarhythmie bei Druckerhöhung auch auf die Zahl der Herzcontractionen achtete, spricht von Verlangsamung der Herzthätigkeit, auch Tschirjew (5), der über denselben Gegenstand gearbeitet, hat bei seinen Versuchen beobachtet, dass „Verlangsamung der Herzthätigkeit mehr bei Kaninchen ausgesprochen war.“ „Beschleunigung der Herzthätigkeit wurde bei Hunden beobachtet.“

Meine Ergebnisse sind also mit denen beider Autoren übereinstimmend.

Was die Ursachen der Veränderung der Zahl der Herzschläge anbetrifft, so steht die Verlangsamung theilweise unter dem Einflusse der centralen Vagusreizung, denn sie ist weniger ausgeprägt nachdem man die Vagi durchschnitten hat, theilweise ist sie cardialen Ursprunges sensu stricto, denn auch bei durchschnittenen Vagis wird sie beobachtet, obgleich in geringerem Grade.

Was die Beschleunigung anbetrifft, so müssen auch hier zweierlei Ursachen unterschieden werden. Die eine hängt vom extracardialen Nervensystem ab, die andere ist cardialen Ursprungs. Die Eintheilung der Ursachen in zwei Gruppen muss deshalb gemacht werden, weil die nach Durchschneidung der Halsnerven zur Beobachtung kommende Beschleunigung nicht so ausgeprägt und dauernd ist, wie vor der Durchschneidung.

Den die Herzthätigkeit beschleunigenden Einfluss übt die Parese der Vagi und die Reizung der Accelerantes aus. Die Beschleunigung, die ich bei meinen Versuchen an Hunden bei unversehrten Halsnerven beobachtet habe, kann nicht bloss von der Parese der herzhemmenden Nerven abhängen, denn sonst wäre kein Unterschied zwischen der Beschleunigung, die bei unversehrten und bei durchschnittenen Halsnerven zur Beobachtung kommt. Es muss also an Reizung der herzbeschleunigenden Nerven gedacht werden.

Digitized by Google

Was die Ursachen betrifft, warum mir die Prävalirung des Einflusses der Nn. accelerantes begegnet ist, während das Dominiren der Nn. vagi gewöhnlich die Regel ist, so muss man in Betracht ziehen, dass sogleich nach Abklemmung der Aorta auch ich den dominirenden Einfluss der herzhemmenden Nerven gesehen habe, worauf in kurzer Zeit aber die Herrschaft an die herzbeschleunigenden Nerven übergeht.

Aus den Untersuchungen von Bowditsch (6), Baxt (7), Boehm (8), Meltzer (9) ist bekannt, dass, obgleich das Prävaliren der Nn. vagi die Regel ist, bei gleichzeitiger Reizung beider Nerven aber der Einfluss der herzhemmenden Nerven in hohem Maasse von den Nn. accelerantes beschränkt wird. Bowditsch hat sogar Fälle beobachtet, wo Reizung des N. vagus die unter dem Einflusse des gereizten N. accelerans entstandene Beschleunigung nicht beeinflussen konnte, unabhängig davon, ob die beiden Reize zusammentrafen, oder die Reizung des Vagus der des Accelerans folgte. Im allgemeinen aber dauert nach Aufhebung gleichzeitiger Reizung beider Nerven der Einfluss des Accelerans längere Zeit nach.

Deshalb muss die Aenderung der Verlangsamung in Beschleunigung aus bald eintretender Parese der Nn. vagi und vorherrschendem Einflusse der Nn. accelerantes erklärt werden. Die Ursache so schneller Erschöpfung der herzhemmenden Nerven ausser dem physiologischen Unterschiede im Grade der Wirkung beider Nerven findet vielleicht seine Erklärung auch in toxischer Wirkung der verwendeten anästhesirenden Gifte.

Vielleicht kann auch der Einfluss der herzbeschleunigenden Nerven zur Erklärung des Entstehens der Extrasystolen herangezogen werden. Während sie Hering für myogenetische Unregelmässigkeit hält, zweifelt Cyon (10) daran und behauptet, dass Bigeminus, Trigeminus nicht myogenetischen Ursprungs seien, sondern von Veränderungen des Einflusses des extracardialen Nervensystems auf das Herz abhängen — „il existe," sagt Cyon, „un désaccord entre l'action du pneumogastrique et celle de l'accelerateur". Es kann vorhanden sein vergrösserte Erregung einer Gruppe der Nerven und verminderte der der Antagonisten und als Folge solcher Aenderung Disharmonie des combinirten Einflusses der Nerven auf die Herztätigkeit, was die Ursache der Bigeminie erklärt. Der P. bigeminus soll nach Cyon folgenden Ursprung haben: die erste Contraction hängt vom prävalirenden Einflusse des Pneumogastricus ab; die zweite, vorzeitige und kleinere vom Einflusse des Accelerans.

Diese Theorie ist bis jetzt von niemandem aufgenommen worden. Vielleicht spricht der Unterschied in der Zahl und dem Charakter der Extrasystolen, den wir bei unversehrten und durchschnittenen Halsnerven beobachtet haben, für einen gewissen Einfluss der Nn. accelerantes auf die Entstehung der Herzarhythmie, resp. Extrasystolen. Aber von einem ausschliesslichen Einflusse des extracardialen Herznervensystems kann keine Rede sein, denn Extrasystolen werden auch bei voller Ausschaltung des Einflusses des Centralnervensystems beobachtet (s. Hering [11]).

Ueberblicken wir jetzt die Ergebnisse aller angestellten Versuche, so fällt gleich auf, dass das Herz auf die ihm im Wege stehenden

Digitized by Google

Hindernisse mit Erhöhung seiner Arbeit reagirt. Die Erhöhung der Arbeit beruht auf dem Vorhandensein seiner Reservekräfte.

Da, wo die Hindernisse für die Herzarbeit (Erhöhung des Druckes) nicht zu gross sind, wo diese Hindernisse allmählich (Eingiessen der Kochsalzlösung in die Gefässe) wachsen, hält das Herz seinen Rhythmus aufrecht, oder wo letzterer gestört wird, ist die Arhythmie nicht stark ausgesprochen.

Die Ergebnisse dieser Versuche bestätigen die Meinung von Rosenbach, Cohnheim u. a. über die Grösse der Reservekraft des Herzens, wodurch verschiedene Hindernisse, die in ihm vorkommen, beseitigt werden können. Rosenbach (12), welcher der erste war, der in die Herzpathologie die Vorstellung über die Reservekraft des Herzens hineingebracht hat, äussert sich darüber in folgender Weise: „. . . . dass die Reservekraft des Herzens eine ganz enorme ist und dass sie die normale Arbeitsleistung um ein Vielfaches überbieten kann.“

Cohnheim (13) sagt in seinen Vorlesungen: „Dasjenige, was das Herz unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen, bei ruhiger Haltung und mässiger Lebensweise zu leisten hat, ist viel weniger, als es jeden Augenblick vermöchte“.

Meine Versuche bestätigen die hier gebrachte Meinung. Es muss nur bemerkt werden, dass das Quantum der Reservekraft, welches jedem einzelnen Herzen zugemuthet werden kann, für verschiedene Herzen verschieden ist.

Wenn Hindernisse, die dem Herzen begegnen, eine gewisse Grenze nicht überschreiten — die Grenzen sind für einzelne Herzen individuell — so reagirt das Herz auf diese Hindernisse mit verstärkter Arbeit, sein Rhythmus bleibt normal, oder es kommen vereinzelte Extrasystolen vor. Wenn die Hindernisse aber weiter wachsen, wird die Herzthätigkeit continuirlich unregelmässig. Der Grad der Unregelmässigkeit, wie man aus Protokollen verschiedener Versuche sehen kann, steht in keinem Verhältnisse zur absoluten Stärke der Hindernisse. Weder die absolute Höhe des Blutdruckes noch der Grad der Erhöhung über den normalen Druck spielt eine wesentliche Rolle für Entstehung der Arhythmie.

Es muss gesagt werden, dass die Reservekraft des Herzens, seine Anpassungsfähigkeit bei einzelnen Individuen verschieden, individuell ist. Worin die Erklärung solcher Individualität zu suchen ist, kann man mit Sicherheit nicht sagen. Sie kann angeboren sein, es kann aber auch sein, wie Lubarsch (14) meint, dass „ein Herz, das jahraus, jahrein zu einer nennenswerthen Heranziehung seiner Reservekraft keine Gelegenheit hatte, es sozusagen verlernt, diese Kraft auszunutzen, obgleich sie vorhanden ist“.

Es muss auch das Verhalten des Gewichtes der Musculatur des Herzens zum Gewichte der Musculatur des Körpers, oder zum Gewichte des ganzen Körpers selbst in Betracht gezogen werden, worauf schon J. Bergmann (15), W. Müller (16), Hirsch (17) hingewiesen haben. Der letztere behauptet, „dass Thätigkeit und Masse der Körpermusculatur einen maassgebenden Einfluss auf die Masse des Herzmuskels ausüben“.

Alle diese Ueberlegungen haben ihre Bedeutung, wenn auch nur

Digitized by Google

bedingte, denn es kommen Fälle vor, wo absolut auch relativ kleine Herzen ganz genügend ihre Arbeit erfüllen und Fälle, wo grosse Herzen insufficient erscheinen.

Ausser der Herzmusculatur muss auch das Nervensystem beachtet werden. Accelerantes Vagi, mit ihren verlangsamenden, verstärkenden, schwächenden, beschleunigenden Fasern, Depressores, Vasomotoren infolge verschiedener, manchmal verwickelter Combinationen haben einen gewissen Einfluss auf die Herzthätigkeit. Es muss auch nicht nur das Herz selbst, sondern das ganze Gefässsystem beachtet werden, denn der Circulationsapparat ist kein hydraulischer Apparat, der unter gewissen unbeweglichen Bedingungen arbeitet. Die Blutcirculation muss sich den Bedürfnissen verschiedener Organe anpassen, muss auf verschiedene Bedingungen der äusseren Welt (Schwankungen der Temperatur, des barometrischen Druckes u. s. w.) reagiren. Die Anpassung geschieht in Folge vereinter Thätigkeit der Druckpumpe (das Herz) und der blutvertheilenden Röhren (Gefässe). Diese Thätigkeit ist aber nicht nur durch mechanische Verhältnisse, unter welchen der Circulationsapparat steht, sondern auch durch ein feines Spiel des Nervensystems bedingt. Infolgedessen kann die Grösse des Herzens, sein Gewicht, nur relative Bedeutung haben.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. A. B. Vogt und Prof. A. J. Taljanzeff meinen Dank für das diesen Untersuchungen entgegengebrachte Interesse und die mir hierbei gegebenen Rathschläge auszusprechen.

Literatur.

1. H. E. Hering, Zur experimentellen Analyse der Herzunregelmässigkeiten des Herzens. Pflüger's Arch. Bd. LXXXII. 1900.
2. R. Heidenhain, Ueber arhythmische Herzthätigkeit. Pflüger's Arch. Bd. V. 1872.
3. H. E. Hering, Ueber continuirliche Herzbigeminie. Deut. Arch. f. klin. Med. Bd. LXXIX. 1904.
4. Ph. Knoll, Ueber die Veränderungen des Herzschlags bei reflectorischer Erregung des vasomotorischen Nervensystems. so wie bei Steigerung des intrakardialen Druckes überhaupt. Wiener Sitzungsberichte. Bd. LXVI. III. Abth. 1872.
5. Tschirjeff, Der Einfluss der Schwankungen des arteriellen Druckes auf den Herzrhythmus. Russische Dissert. 1876.
6. H. P. Bowditsch, Ueber die Interferenz der retardirenden und beschleunigenden Herznerven. Ludwig's Arbeiten. 1872.
7. Baxt, Ueber die Stellung des N. vagus zum N. accelerans cordis. Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig. 1875. Ber. der Sächs. Gesellsch. 1875.
8. Boehm, Ueber paradoxe Vaguswirkungen bei curarisirten Thieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. IV. 1875.
9. Meltzer, Die athemhemmenden und anregenden Nervenfasern innerhalb des Vagus in ihren Beziehungen zu einander und zum Athemmechanismus. Arch. f. Anat. u. Phys. 1892.
10. E. de Cyon, Les nerfs du coeur. Anatomie et Physiologie. 1905.

Digitized by Google

11. H. E. Hering, Methode zur Isolirung des Herz-Lungen-Coronar-Kreislaufes bei unblutiger Ausschaltung des ganzen Centralnervensystems. Pflüger's Arch. Bd. LXXII. 1898.
12. O. Rosenbach, Ueber artificielle Herzklappenfehler. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. IX. 1878.
13. Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. 1882.
14. O. Lubarsch, Die allgemeine Pathologie. 1905.
15. J. Bergmann, Ueber die Grösse des Herzens bei Menschen u. bei Thieren. 1884.
16. W. Müller, Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. 1884.
17. Hirsch, Ueber die Beziehungen zwischen dem Herzmuskel und der Körpermuskulatur und über sein Verhalten bei Herzhypertrophie. Arch. f. klin. Med. Bd. LXIV. 1889.

Erklärung der Figuren auf Tafel XIV.

V + bedeutet, dass die Vagosympathici nicht durchschnitten sind, V = durchschnitten, A = Atriumcurve, V = Ventrikelcurve, c = Carotiscurve, die mit Hürthle's Gummimanometer abgenommen ist, F = Femoraliscurve, vermittelst des Quecksilbermanometers bekommen. Römische Zahlen zeigen die No. des Versuches in der gemachten Reihe an, arabische, die Reihenfolge der Zeichnungen. Von 1—7 wird das verlängerte Mark nach Heidenhain gereizt. Bei 2 u. 3 ist das verlängerte Mark vor der Reizung quer durchschnitten. Bei 5 ist die Bigeminie in Form des pseudoalternans schon nach Aufhebung der Reizung angeführt. Von 7—12 sind die Versuche mit Abklemmen der Aortenwurzel angeführt. Bei 8, wo × steht, ist die Klemmpincette aufgehoben.

Digitized by Google

XVII.

Aus dem Karolinen-Kinderspitale in Wien.

Zur Chemie der Cerebrospinalflüssigkeit.

Von

Dr. **Heinrich Lehndorff** und Dr. **Arnold Baumgarten.**

Unsere Kenntnisse über die Cerebrospinalflüssigkeit, mit der wir es bei unseren diagnostischen und therapeutischen Maassnahmen fast täglich zu thun haben, sind trotz zahlreicher Untersuchungen und einer schon beinahe unübersehbaren Litteratur, noch in vielfacher Hinsicht mangelhaft und speciell Befunde, welche über die Bedeutung und Stellung der Cerebrospinalflüssigkeit im allgemeinen Stoffwechsel Aufklärung bringen könnten, liegen nur in geringer Zahl vor. Wohl ist die bakteriologische Untersuchung der Lumbalpunctionsflüssigkeit und das Studium der zelligen Elemente in derselben zu einem gewissen Abschluss gelangt und hat für die Diagnostik höchst werthvolle Beiträge geliefert. Im Gegensatze dazu bedürfen unsere Kenntnisse von den chemischen Bestandtheilen unter normalen und pathologischen Verhältnissen noch vielfach der Ergänzung und die darüber herrschenden Ansichten sind oft einander widersprechend. Es genügt darauf hinzuweisen, dass z. B. über die Art der Eiweisskörper, sowie über die quantitativen Mengenverhältnisse der einzelnen Eiweissfractionen im Liquor cerebrospinalis keine Uebereinstimmung besteht, dass die Frage nach der Art der reducirenden Substanz noch nicht einwandsfrei gelöst ist und über das Vorkommen und Bedeutung der Extractivstoffe (Cholin etc.) nur einzelne, oft sich widersprechende Befunde vorliegen. Für die Klinik haben die chemischen Untersuchungen bisher nur wenig verwerthbare Ergebnisse geliefert.

Es erschien uns daher aussichtsvoll, bei dem grossen Materiale, das uns im Kinderspitale zur Verfügung stand, systematische Untersuchungen über die Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit bei verschiedenen Erkrankungen anzustellen.

Im Laufe der Untersuchungen hat sich ein Befund ergeben, der Gegenstand dieser Mittheilung sein soll[1]).

---

1) Vorläufige Mittheilung in der Gesellschaft für innere Medicin und Kinderheilkunde (Pädiatrische Section) am 14. 2. 1907.

Digitized by Google

Ausgehend von der Annahme, dass unter wechselnden Bedingungen auch die intermediären Producte in wechselnder Art und Menge im Liquor cerebrospinalis vorhanden sein dürften, untersuchten wir, ob für die physiologischen und jeweilig pathologischen Zustände charakteristische Stoffwechselproducte nachzuweisen wären. Wir lenkten hierbei unser Augenmerk zunächst auf die Oxysäuren, welche bekanntlich bei den mannigfachsten Stoffwechselstörungen eine wichtige Rolle spielen. Da unter ihnen der Milchsäure eine hervorragende Bedeutung zukommt, so wurde zunächst das Verhalten dieser Säure in der Cerebrospinalflüssigkeit untersucht

Die Milchsäure ist bekanntlich im Organismus nur als rechtsdrehende Para- oder Fleischmilchsäure vorhanden. Die beiden anderen Aethylidenmilchsäuren, die optisch inactive Gährungsmilchsäure und die Linksmilchsäure kommen in den Organen nicht vor und haben kein physiologisch-chemisches Interesse. Ueber das Vorkommen der Paramilchsäure im menschlichen Organismus liegen zahlreiche Untersuchungen vor.

Sie bildet einen chemischen Bestandtheil des Blutes, der Galle, verschiedener Trans- und Exsudate; sie findet sich vorgebildet in den verschiedenen Organen, Muskeln, Milz, Lymphdrüsen, Thymus, tritt bei der Durchblutung derselben in vermehrter Menge auf, und ist regelmässig bei der Autolyse — hauptsächlich der Leber (Magnus-Levy) — nachzuweisen. Besonders ist hervorzuheben, dass sie Gruenhagen im Humor aqueus, der in seiner chemischen Zusammensetzung dem Liquor cerebrospinalis sehr nahe steht, gefunden hat, und dass sie Moriya bei der Analyse der Gehirnsubstanz als chemischen Bestandtheil derselben nachweisen konnte.

Im Harne ist sie unter normalen Verhältnissen niemals vorhanden. Vorübergehend findet sie sich bei sonst gesunden Menschen nach starken Muskelanstrengungen, forcirten Märschen etc. (P. Spiro, Colasanti und Moscatelli). Häufiger wurde ihr Auftreten unter pathologischen Zuständen verschiedenster Art beobachtet. So bei schweren Störungen der Leberfunction, Phosphorvergiftung, acuter gelber Leberatrophie (Minkowski, Schultzen und Riess), ferner bei allen Krankheiten, die mit hochgradigem Sauerstoffmangel einhergehen (Hoppe-Seyler, Saito und Katsuyama, Araki, Zillesen), bei den verschiedenartigsten Vergiftungen (Morphin, Cocain, Veratrin, Kohlenoxyd) (Araki, Münzer und Palma). In jüngster Zeit wurde sie von Glaessner im Harne von Personen, die längere Zeit hochgradiger Kältewirkung ausgesetzt waren, stets nachgewiesen. Ferner hat man bei den verschiedenartigsten Erkrankungen gelegentlich in dem kurz vor dem Tode entleerten Harne Milchsäure gefunden (Irisawa), eine Thatsache, die auch v. Noorden bestätigen konnte. Besonderes Interesse verdient ihr Nachweis im Harne des Epileptikers kurz nach dem Anfalle (Araki, Inouye und Saiki). Sie bildet auch einen constanten Befund im Harne eklamptischer Frauen (Zweifel, Füth und Lockemann), worauf Zweifel bekanntlich in jüngster Zeit eine neue Eklampsietheorie aufgebaut hat.

Ueber das Vorkommen von Milchsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit liegen in der Literatur nur wenige Angaben vor. Gumprecht, der im Liquor cerebrospinalis eine Drainirungsflüssigkeit des

Digitized by Google

Centralnervensystems sieht, suchte nach chemischen Auswurfstoffen in derselben, um durch die Kenntniss dieser Aufklärung über die noch völlig unbekannten Stoffwechselvorgänge im Centralnervensystem zu gewinnen. Er konnte im Liquor neben Harnstoff und Cholin auch Milchsäure nachweisen. Füth und Lockemann haben auf Veranlassung von Zweifel vier Lumbalspunctionsflüssigkeiten eklamptischer Frauen untersucht und jedesmal daselbst Milchsäure gefunden. Eine systematische Untersuchung von Cerebrospinalflüssigkeiten bei verschiedenen Erkrankungen lag bisher nicht vor.

Unsere Untersuchungen erstrecken sich auf Cerebrospinalflüssigkeiten von 30 Fällen. Die Flüssigkeiten wurden in bekannter Weise durch die Quincke'sche Lumbalpunction gewonnen, und sofort durch qualitative Reactionen auf das Vorhandensein von Milchsäure geprüft.

Zum Nachweise derselben bedienten wir uns der Uffelmann'schen Reaction. In einigen Fällen verwendeten wir auch eine von Füth und Lockemann angegebene Modification, die darin besteht, dass die durch Schütteln mit Aether farblos gewordene Carbolsäure-Eisenchloridlösung auf Zusatz der zu prüfenden Flüssigkeit bei Vorhandensein geringster Milchsäuremengen zeisiggelb gefärbt wird. Da Zucker und Phosphate durch Entfärbung des Uffelmann'schen Reagenz eine positive Milchsäurereaction vortäuschen können, bedienten wir uns in den allermeisten Fällen der Vorsicht, die Milchsäure durch Ausschütteln mit Aether zu isoliren und das Aetherextract zur Anstellung der Reaction zu verwenden, ferner suchten wir die Identität der Milchsäure durch die Abspaltung des Aldehyds und Ueberführung desselben in Jodoform festzustellen. Den sicheren Nachweis aber erbrachten wir durch die Darstellung der charakteristischen Zinklaktatkrystalle und durch die Analyse derselben. In mehreren Fällen wurde die Reindarstellung des Zinksalzes auch zur quantitativen Bestimmung der Milchsäure benützt.

Die nachfolgende Tabelle ergiebt eine Uebersicht der untersuchten Fälle.

No.	Name. Alter	Krankheit	Milchsäurenachweis		Anmerkung
			Farbreaction	Zinklactat	
1.	O. Sz. 11½ J.	Nephritis Urämie	positiv	—[1])	Lumbalpunction im urämischen Anfalle.
2.	L. V. 8 Mon.	Meningitis tuberculosa	„	—	—
3.	A. Sch. 2 J.	Tetanie	„	—	Punction 2 Stunden nach leichtem eklamptischen Anfall.
4.	J. Eg. 6 J.	Scarlatina Nephritis, Urämie	„	—	Punction im urämischen Anfall.
5.	J. Hr. 4 J.	Meningitis tuberculosa	„	positiv	—
6.	E. P. 7 Mon.	Otitis media purul. ac.	negativ	negativ	Punction unmittelbar nach leicht. eklamptischen Anfall.
7.	K. F. 4 J.	Hydrocephalus chronicus	positiv	positiv 0,04 pCt.	hochgradiger Hydrocephalus (nach der 70. Lumbalpunction).

1) Nicht untersucht.

Digitized by Google

No.	Name, Alter	Krankheit	Milchsäurenachweis		Anmerkung
			Farb-reaction	Zink-lactat	
8.	E. Hf. $7^1/_2$ J.	Scarlatina	negativ	negativ	schwerer septischer Scharlach.
9.	H. Km. 3 Mon.	Eclampsia infantum	positiv	positiv	e causa ignota (Encephalitis).
10.	E. Hb. $7^1/_2$ J.	Meningitis cerebrospin. epid.	„	„ 0,057 pCt.	bei wiederholten Punctionen untersucht.
11.	J. K. 3 J.	Meningitis tuberculosa	„	—	—
12.	M. Kl. 5 Mon.	Sepsis	„	positiv 0,033 pCt.	Diplokokkensepsis, vorübergehend cerebrale Symptome.
13.	A. W. $13^1/_2$ J.	Meningitis cerebrospin. epid.	„	positiv 0,08 pCt.	bei wiederholten Punctionen untersucht, stets positiv.
14.	Th. L. 12 J.	Meningitis tuberculosa	„	—	desgl.
15.	J. Bg. $8^1/_2$ J.	Meningitis tuberculosa	„	positiv	desgl.
16.	K. Fr. 12 J.	Meningitis tuberculosa	„	„	in verschiedenen Stadien der Meningitis untersucht, stets +.
17.	K. Fl. $1^1/_2$ J.	Idiotie	„ (Spuren)	—	häufig Convulsionen.
18.	H. Pl. $3^1/_2$ J.	Sepsis	positiv	—	Diplokokkensepsis, Pneumonie, Empyem, Pericarditis, Harn ohne Befund.
19.	A. En. 3 Tage	Arteriitis umbilicalis	negativ	—	—
20.	J. V. $4^3/_4$ J.	Scarlatina	positiv	—	septischer Scharlach agonal punctirt.
21.	J. Ka. 4 J.	Meningitis tuberculosa	„	positiv 0,14 pCt.	in verschiedenen Stadien der Meningitis stets positiv.
22.	L. Ws. 3 J.	Meningitis tuberculosa	„	positiv	desgl.
23.	R. Ho. 11 J.	Meningitis cerebrospin. epid.	„	„ 0,06 pCt.	—
24.	St. B. 7 J.	Meningitis tuberculosa incipiens	negativ	—	bei späteren Punctionen positiv.
25.	O. Rp. 6 Mon.	Meningitis tuberculosa	positiv	positiv	—
26.	G. Wo. 10 Mon.	Encephalomalacia	„	„	nach marantischer Thrombose. Cerebrospinalflüssigkeit gelb gefärbt.
27.	L. Kw. 1 J.	Eclampsia	„	—	—
28.	Chr. O. 8 Mon.	Rachitis	negativ	—	leichter Hydrocephalus, sonst normal.
29.	A. Wr. 7 J.	Typhus abdominalis	positiv	—	2. Krankheitswoche.
30.	F. Z. 3 J.	Sepsis	„	—	Empyem, Streptokokken.

Als Resultat unserer Untersuchungen ergiebt sich, dass Milchsäure in der weitaus überwiegenden Zahl aller Fälle in der Cerebrospinalflüssigkeit nachweisbar ist. Unter dreissig

Digitized by Google

untersuchten Fällen waren sechs, bei welchen Milchsäure fehlte oder nur in äussersten Spuren vorhanden war. Die negativen Fälle waren: ein drei Tage altes Kind (No. 19), bei dem die Obduction Sepsis, vom Nabel ausgehend, nachwies, ohne pathologischen Gehirnbefund; ferner ein sieben Monate alter Säugling (No. 28), der ausser einem rachitischen Hydrocephalus leichten Grades keinen pathologischen Befund, speciell keine zerebralen Störungen aufwies. Drittens ein schwerer Scharlach mit Cyanose und Benommenheit des Sensoriums bei einem $7\frac{1}{2}$ Jahre alten Knaben (No. 8). Bei diesen drei Kindern war keine Erkrankung des Centralnervensystems nachweisbar; bei den beiden folgenden lag eine functionelle oder anatomische Läsion des Centralnervensystemes vor. Der eine war ein 7 Monate altes Kind (No. 6), bei dem eine Otitis media purulenta mit einem eklamptischen Anfalle einsetzte; die unmittelbar darnach entleerte Spinalflüssigkeit enthielt keine Milchsäure. Sie fehlte auch bei einem 7 Jahre alten Mädchen (No. 24), das sich im allerfrüheston Stadium einer Meningitis tuberculosa befand; im weiteren Verlaufe der Erkrankung gewonnene Punctionsflüssigkeiten enthielten reichlich Milchsäure. Aeusserste Spuren fanden sich schliesslich bei einem $1\frac{1}{2}$jährigen Idioten (No. 17), der einige Zeit vorher gehäufte eklamptische Anfälle überstanden hatte.

Da uns Cerebrospinalflüssigkeiten von absolut gesunden Individuen nicht zur Verfügung standen, kann die Frage vorläufig nicht entschieden werden, ob die Milchsäure unter physiologischen Verhältnissen in der Cerebrospinalflüssigkeit vorhanden ist, oder einen pathologischen Bestandtheil derselben bildet. Schlüsse aus agonal oder postmortal gewonnenem Materiale zu ziehen, ist aus wohlbegründeten theoretischen Bedenken nicht zulässig.

Was nun unsere (24) positiven Fälle anbelangt, so betrafen dieselben zur Hälfte Meningitiden (9 tuberculöse und 3 epidemische), ferner einen chronischen Hydrocephalus und eine ausgedehnte Erweichung des Gehirns im Anschlusse an eine Thrombose (No. 26). An diese Fälle mit anatomischer Schädigung der Hirnsubstanz schliessen sich die positiven Milchsäurebefunde bei functionellen Störungen, (2 Urämien, 3 Eklampsien) an. Bei den Fällen, wo anscheinend keine cerebrale Erkrankung vorlag, ein Typhus, drei Fälle von Sepsis, waren deutliche Zeichen von Hirndruck vorhanden.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen ist der Nachweis von Milchsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit kein diagnostisch verwerthbares Symptom. Immerhin aber hat es nach unseren Beobachtungen den Anschein, als ob sie sich besonders reichlich bei den entzündlichen Veränderungen der Gehirnhäute vorfände.

Solche quantitative Unterschiede haben aber für die Klinik wenig Bedeutung, da die Reindarstellung des Zinklaktats zu Wägungszwecken viel zu langwierig ist und aus Farbdifferenzen bei der Uffelmann'schen Reaction Schlüsse auf die Menge der vorhandenen Milchsäure zu ziehen, wohl nicht zulässig ist. Wir müssen uns daher vorherhand begnügen, auf die Häufigkeit des Befundes von Milchsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit hingewiesen zu haben.

Digitized by Google

Literatur.

Magnus-Levy. Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. Bd. 2.
Gruenhagen, Arch. f. d. ges. Physiolog. Bd. 43.
Moriya, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 43.
P. Spiro, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 1.
Colosanti u. Moscatelli, citirt nach Glaessner.
Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21 u. 31.
Schultzen u. Riess, Charité-Annalen. Bd. 15.
Hoppe-Seyler, Festschrift für Virchow.
Araki, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 16, 17, 19.
Saito u. Katsuyama, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 32.
Zillesen, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 15.
Münzer u. Palma, Pr. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 15.
Glaessner, Wien. Klin. Wochenschr. 1906. No. 30.
Irisawa, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 17.
v. Noorden, Lehrb. d. Pathologie des Stoffwechsels.
Inouye u. Saiki, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 37.
Zweifel, Arch. f. Gynäk. Bd. 72 u. 76 u. Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 7.
Füth u. Lockemann, Centralbl. f. Gynäk. 1906. No. 2.
Lockemann, Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 7.
Gumprecht, Verh. d. 18 Congr. f. inn. Medicin. 1900.

Digitized by Google

XVIII.

Aus der II. med. Abtheilung und dem chemisch-pathologischen Laboratorium des k. k. Rudolfspitals in Wien.

Functionelle Prüfung der normalen und pathologischen Leber[1]).

Von

Dr. **K. Glaessner,**
Assistent der II. med. Abtheilung.

I. Einleitung.

Schon im Jahre 1869 hatten Schultzen und Nencki[2]) gezeigt, dass gewisse Aminosäuren im Thierorganismus in Harnstoff übergeführt werden, im speciellen Leben ist das für Glykokoll und Leucin nachgewiesen. Die Resultate dieser Forscher wurden dann von Salkowski[3]) bestätigt. Für Asparaginsäure und Asparagin hat denselben Beweis dann Knieriem[4]) geliefert. Aus zahlreichen Thierexperimenten ging ferner hervor, dass die Hauptbildungsstätte des Harnstoffes im Organismus in der Leber zu suchen sei, deren wichtige Function es ist, aus den zugeführten Eiweissspaltungsproducten auf oxydativem oder synthetischem Wege den Harnstoff zu bereiten. v. Schröder[5]) ferner Nencki, Zaleski und Pawlow[6]) konnten den Nachweis führen, dass gerade die Leber im Stande ist, aus kohlensaurem bezw. carbaminsaurem Ammoniak, den man lange Zeit für die einzige Vorstufe des Harnstoffes hielt, letzteren zu bilden. Erst Salaskin[7]) verdanken wir einen wichtigen Fortschritt auf dem schwierigen Wege. Er wies mit Hilfe sinnreicher Durchblutungsversuche nach, dass in der überlebenden Hundeleber aus Leucin, Glykokoll und Asparaginsäure Harnstoff gebildet werde, dass somit nicht nur Ammoniaksalze, sondern auch Aminosäuren die Vorstufen des Harnstoffes

---

1) Ausgeführt mit Unterstützung der Gesellschaft für deutsche Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.

2) Ber. d. chem. Ges. 1869. S. 566.

3) Zeitschrift f. physiol. Chemie IV. 1880, S. 54.

4) Zeitschrift f. Biol. X. S. 263, 1874.

5) Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. 1882. Bd. 15.

6) Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. 1897. XXXVI. S. 26. XXXVIII. S. 215.

7) Zeitschr. f. physiol. Chemie XXV. S. 128.

Digitized by Google

darstellen können. Allerdings hat er in späteren Versuchen darauf hingewiesen, dass das Glykokoll bei intravenöser Einverleibung in der Weise in Harnstoff übergeht, dass sich zuerst kohlensaures Ammoniak bildet. Wie immer der Zerfall der Aminosäuren stattfinden möge, es erscheint sicher, dass die Leber als Ort der Harnstoffbildung aus zugeführten Aminosäuren das Carbamid aufbauen kann.

Den ganzen Weg, den das Eiweiss von seiner ursprünglichen Gestalt bis zum Harnstoff zurücklegt, glaubt Drechsel[1]) in seiner geistreichen Zusammenstellung gefunden zu haben; nach ihm findet erst eine Spaltung des Eiweisses in Aminosäure und Ammoniak statt, dann vollzieht sich die Oxydation der Aminosäuren unter Bildung von Carbaminsäure und carbaminsaurem Ammoniak. Zum Schluss kommt es durch Oxydation und Reduction dieses Salzes zur Harnstoffbildung.

Wenn nun auch nicht alle Details der Betheiligung der Aminosäuren an der Harnstoffbildung bisher erforscht sind, wenn auch ferner die Leber überhaupt, wie aus Versuchen nach Leberexstirpation (Salaskin und Zaleski) hervorgeht, nicht der einzige Ort der Harnstoffbildung ist, denn nach Entfernung der Leber wurde noch immer Harnstoff zum keinen Theil producirt, jedenfalls ist normaliter die Leber im Stande, aus Aminosäuren Harnstoff zu bilden. Einen indirecten Beweis für den Antheil der Leber an der Harnstoffproduction liefern zahlreiche Versuche, bei denen mehr oder weniger grosse Antheile der Leber entfernt und dann die Harnstoffausscheidung beobachtet wurde. Dahin gehören die Experimente von Meister[2]), der nach Entfernung ganzer Leberlappen den Gesammt-N im Urin sinken sah, zugleich aber ein verhältnismässig stärkeres Herabgehen der Harnstoffausscheidung beobachtete, nach Regeneration der Leberpartien wuchs die Harnstoffmenge wieder. Die gleichen Beobachtungen wurden an einer Reihe von pathologischen Prozessen am Menschen gemacht und auch hier spielen Erkrankungen der Leber die Hauptrolle als Stütze für die Annahme der Harnstoffbildung in der Leber. Bei hochgradigen Degenerationen dieses Organes wurde Verminderung der Harnstoffausscheidung und Auftreten von Aminosäuren im Harn beobachtet. Ueberblickt man die grosse in Betracht kommende Literatur, so empfängt man den Eindruck, als wäre auf das Vorkommen von Aminosäuren bei Insufficienz der Leber bisher noch nicht genügend Rücksicht genommen worden. In zahlreichen experimentellen Arbeiten und klinischen Beobachtungen, bei künstlich erzeugten Lebercirrhosen und Lebervergiftungen hat man die Verminderung des Harnstoffes häufig beobachtet und schwankende Erhöhungen der Ammoniakwerthe im Urin als Compensation bezw. als Erklärung der Harnstoffabnahme zu erklären gesucht. An die Bestimmung der Aminosäuren, die ja auch als Vorstufen des Harnstoffes bei Insufficienz der Hauptharnstoffbildungsstätte in Betracht kommen, hat man sich erst in den letzten Jahren gewendet. Doch liegt das nicht so sehr an Beobachtungsfehlern, als vielmehr an dem Mangel einer brauchbaren quantitativen Methode zur Bestimmung

1) Ber. der med. Gesellsch. zu Leipzig 28. X. 1890.

2) Centralbl. f. allg. Pathol., pathol. u. Anat. II, 23, 1891.

Digitized by Google

der Aminosäuren im Harn, die erst in den letzten Jahren in der physiologischen Chemie an Bedeutung gewonnen haben.

Zweck der im Folgenden zu beschreibenden Versuche war es, nachzuweisen, dass der gesunde Organismus im Stande ist, die eingeführten Aminosäuren glatt zu verbrennen, während eine Reihe von pathologischen Veränderungen der Leber die Verbrennung der Aminosäuren und ihr Uebergehen in Harnstoff hemmt, so dass sie als solche zur Ausscheidung im Harn gelangen. Die Versuche wurden an gesunden und kranken Menschen ausgeführt und stammt das Material theils aus der II. med. Abth. des Rudolfspitals, z. Th. der I. und IV. med. Abtheilung, deren Vorständen Herrn Prof. Obermayer und Doc. Singer ich für die Ueberlassung der Fälle zu grossem Danke verpflichtet bin.

Die oben erwähnten Schwierigkeit der Methodik beim Nachweis von Aminosäuren im Harn musste ich auf eigenem Wege Herr zu werden suchen. Die vorliegenden Methoden boten mir weder die gewünschte Genauigkeit noch die entsprechende Bequemlichkeit der Ausführung. Bei den neuesten und exactesten kam die schwere Ausführung in Betracht, die eine Anwendung auf das grosse Material, das ich im Folgenden zu bringen beabsichtige, für die Arbeitskraft eines einzelnen unmöglich machte.

II. Methodik der Untersuchung.

Sehen wir von den älteren Verfahren zur Bestimmung der Aminosäuren im Harn ab, die sich auf die Reindarstellung der Aminosäuren im Harn beziehen und auf quantitative Ausbeute keinen Anspruch erheben, so kommen für unsere Zwecke im wesentlichen 4 Methoden in Betracht. Es sind dies:

1. Die Methode von Pfaundler-Schöndorff[1]). Diese bestimmt 4 Werthe im Harn und zwar a) den durch Phosphorsäure abspaltbaren N der durch Phosphorwolframsäure fällbaren Substanzen (NH_3, Carbaminsäure, Rhodan, Harnsäure, Purinbasen, Kreatinin, Harnmucoid, Eiweiss, Nucleoalbumin), b) den durch Phosphorsäure nicht abspaltbaren N der durch Phosphorwolframsäure fällbaren Substanzen (Harnsäure theilweise Diamine, Diaminosäuren) c) den durch Phosphorsäure abspaltbaren N der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanzen (Harnstoff, Allantoin, Oxalursäure, Kreatinin z. Th.) d) den durch Phosphorsäure nicht abspaltbaren N der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanzen (Amidosäuren, Hippursäure, Taurin, Cystin, Leucin, Tyrosin etc.). Die Methode hat sich trotz wiederholter Anwendung nie recht einbürgern können, was wohl auf die Schwierigkeit der N-Bestimmung nach Kjeldahl in den stark salzhaltigen Gemischen zurückzuführen ist; ausserdem sind auch die Controlbestimmungen nicht immer befriedigend. Immerhin ist sie eine relativ einfache und annähernd exacte Methode.

2. Die Modification von Krüger und Schmid[2]). Diese Autoren verarbeiten das Filtrat der Phosphorwolframsäurefällung und bestimmen den Gesammt-N (Harnstoff und Aminosäuren) und dann den N, der

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie 30, S. 75, 1900.
2) Zeitschr. f. physiol. Chemie 30, S. 556, 1900.

Digitized by Google

nach Erhitzen mit dem halben Volumen concentrirter Schwefelsäure durch 3—4 Stunden bei 160—180° erhalten wird. Die Differenz beider N.-Werthe giebt den Aminosäuren-N an. Es ist klar, dass bei dieser Methode durch Behandlung mit Schwefelsäure leicht die Aminosäuren aus höheren Eiweisscomplexen entstehen können; deshalb dürfte sie für Bestimmung vorgebildeter Aminosäuren wenig Werth besitzen.

3. Die Methode von E. Fischer und Bergell[1]) beruht auf der Bildung von Naphtholsulfosäuren. Der Harn wird in ätherischer Lösung mit β-Naphthalinsulfochlorid geschüttelt (bei alkalischer Reaction und unter Hinzufügung von Lauge in bestimmten Intervallen). Nach Entfernung des Aethers fallen mit Salzsäure die Amidosäureverbindungen aus, welche dann in Alkohol gereinigt und umkrystallisirt werden können. Diese Methode wurde von Ignatowski[2]) und später von Erben[3]), Embden[4]) und Reese modificirt. Sie stellt, wenn auch in ihren Modificationen nicht quantitativ arbeitend, gegenwärtig doch die beste Methode des Amidosäurennachweises dar, da die Säuren als specifische Verbindungen ausfallen. Leider sind die Mengenverhältnisse der gefundenen Amidosäureverbindungen keine allzu günstigen. Im Durchschnitt dürfte man, wie aus den Arbeiten der jüngsten Zeit, sowie auch aus meinen eigenen Erfahrungen hervorgeht, nicht mehr als 60 pCt. der dem Harn zugesetzten Amidosäuren aus demselben wiedergewinnen.

4. Die Methode nach Neuberg-Manasse[5]) beruht darauf, dass beim Schütteln des Harnes in stark alkalischer Lösung mit α-Naphtholisocyanat sich Hydantoinsäuren bilden, die nach dem Ansäuern ausfallen. Ich habe mitunter mit dieser Methode leidliche Resultate erhalten, jedoch keineswegs constant. Es tritt sehr häufig gar keine Reaction ein und selbst Einengen des Harnes, Fällung desselben mit Bleiessig oder Phosphorwolframsäure, ferner Entfernung des störenden Ammoniaks, war nicht im Stande, die Reaction gleichmässig zu erzielen. So bin ich denn ebenso wie Hirschstein[6]) auch von dieser Methode abgekommen.

Da alle erwähnten Bestimmungen für eine relativ leicht ausführbare, annähernd quantitative Bestimmung nicht günstig sich erwiesen, ging ich daran, eine selbstständige Art des quantitativen Nachweises zu eruiren. Ich wendete mich wieder der Bestimmung der Aminosäuren als Aminosäurenstickstoff zu, da dies die Arbeit sehr vereinfacht.

Ohne auf die zahlreichen Vorversuche einzugehen, die ich anstellen musste, um zu einer brauchbaren Methode zu gelangen, will ich gleich die endgültige Ausführung angeben, die sich auch schliesslich am besten bewährt hat, möchte jedoch betonen, dass die Methode nur für die hier angeführten Substanzen und keineswegs für alle Aminosäuren angewendet werden kann.

1) Ber. d. d. chem. Gesellsch. XXXV. 1902. S. 3779.
2) Zeitschr. f. phys. Chem. 42, S. 371.
3) Zeitschr. f. phys. Chem. 43, S. 320.
4) Hofmeister's Beiträge VII. 411. 1905.
5) Chem. Berichte. 38. S. 2359.
6) Berl. klin. Wochenschr. 1906. No. 19.

Digitized by Google

Es werden 20 ccm Harn mit Phosphorwolframsäure-Salzsäure (nach Pfaundler) gefällt, deren Menge man vorher an einer kleinen Quantität Harn ausgewerthet hat. Nach 24 Stunden wird vom Niederschlag abfiltrirt und das Filtrat, das ja im Wesentlichen Harnstoff und Aminosäuren enthält, weiter verarbeitet. Es wird nun das Filtrat im luftverdünnten Raum bei 40°—45° bis zur Trockne eingeengt,[1]) was zweckmässig in flachen Porcellanschalen geschieht. Der Trockenrückstand wird bei 50° im Wärmekasten gänzlich wasserfrei gemacht, und mit einem Gemenge von Alkohol-Amylalkohol in ein Kölbchen, das mit Steigrohr versehen ist, gespült; es ist vortheilhaft, den Rückstand vor der folgenden Procedur zu pulverisiren. In das Kölbchen kommt ein Gemenge von Alkohol-Amylalkohol zu gleichen Theilen (etwa 50 ccm); Werth ist auf völlige Wasserfreiheit der verwendeten Reagentien zu legen. Der Rückstand wird jetzt 6 Stunden am kochenden Wasserbad extrahirt, die Flüssigkeit heiss filtrirt, mit heissem Alkohol-Amylalkohol nachgewaschen. Der am Filter befindliche Rückstand wird der N-Bestimmung nach Kjeldahl unterzogen. Es kommt dabei manchmal zu heftigem Stossen, das man zweckmässig durch Zusatz von Talk und Anwendung einer kleinen Flamme bei Beginn der Oxydation vermeidet. Die so erhaltenen N-Werthe entsprechen dem Aminosäuren-N. Das Princip der Methode ist folgendes: Ins Phosphorwolframsäurefiltrat gehen neben Harnstoff die Aminosäuren über. Es gilt nun vor Allem den Harnstoff zu entfernen; das gelingt, wie ich gleichzeitig mit Lippich[2]) gefunden habe, durch Extraction des Trockenrückstandes des Filtrats mit heissem Alkohol-Amylalkohol. Ausser Tyrosin, von dem Spuren in den Alkohol-Amylalkohol übergehen, sind alle von mir untersuchten Aminosäuren (Leucin, Alanin, Glykokoll, Asparaginsäure) in dem Gemisch unlöslich, während Harnstoff, worauf namentlich Lippich seine Harnstoffdarstellungsmethode gründet, sich quantitativ darin löst. Die mit reinen Aminosäuren und Zusatz von Aminosäuren zum Harn erzielten Resultate sind sehr befriedigend. Im Folgenden mögen einige Beispiele Platz finden.

1. Alanin

	Gesammt-N	Aminosäuren-N
20 ccm Urin	0,0828 g	0,0110 g
20 ccm Urin + 0,2 g A	0,1135 g	0,0420 g
0,2 g A	0,0312 g	0,0300 g

von 0,0312 g Alanin-N wurden 0,0300 g Alanin-N wiedergefunden; im Harn war die Ausbeute 0,0310 g, wenn man vom Aminosäuren-N des Harnes 0,0420 den im Harn schon vorgebildeten Aminosäuren-N 0,011 g abzieht.

2. Asparaginsäure

	Gesammt-N	Aminosäuren-N
20 ccm Urin	0,0922 g	0,0052 g
20 ccm Urin + 0,3 g Asp.	0,1355 g	0,0453 g
0,3 g Asp.	0,0424 g	0,0407 g

1) Der eventuell durch Zersetzung des Harnstoffs sich bildende NH_3 geht quantitativ in Alkohol-Amylalkohol über.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906. 48. S. 160.

Digitized by Google

von 0,0424 g Asparaginsäure-N wurden 0,0407 g wiedergefunden; im Harn war die Ausbeute 0,0401 g.

3. Glykokoll

	Gesammt-N	Aminosäuren-N
20 ccm Urin	0,0883 g	0,0063 g
20 ccm U + 0,2 g G	0,1222 g	0,0407 g
0,2 g G	0,0367 g	0,0325 g

von 0,0367 g Glykokoll-N wurden 0,0325 g wiedergefunden; im Harn war die Ausbeute 0,0344 g.

4. Leucin

	Gesammt-N	Aminosäuren-N
20 ccm Urin	0,0925 g	0,0072 g
20 ccm Urin + 0,2 g L	0,1136 g	0,0259 g
0,2 g L	0,0201 g	0,0197 g

von 0,02 g Leucin-N wurden 0,019 g wiedergefunden; im Harn war die Ausbeute 0,0187 g.

5. Tyrosin

	Gesammt-N	Aminosäuren-N
20 ccm Urin	0,0932 g	0,0081 g
20 ccm U + 0,2 g T	0,1114 g	0,0220 g
0,2 g T	0,0231 g	0,0192 g

von Tyrosin geht, wie oben erwähnt, ein Theil durch Lösung im Alkohol-Amylalkoholgemisch verloren, so dass die Ausbeute keine so gute ist, wie bei den anderen Aminosäuren.

Ueberblickt man die angeführten Versuchszahlen, so ergiebt sich, dass es eine recht brauchbare Methode des Aminosäurennachweises ist, die ausserdem den Vorzug der Einfachheit besitzt. Es könnte nun eingewendet werden, dass der so bestimmte Stickstoff ausser den Aminosäuren noch anderen N-haltigen Körpern angehört, welche in's Phosphorwolframsäurefiltrat übergehen. Es ist jedoch aus der Art der später anzuführenden Versuche am Menschen ersichtlich, dass nur sehr grosse Ausschläge im N-Werth maassgebend sind und durch Einrichtung von Vor- und Nachperioden eine richtige Controlle geboten wird.

Auf einen Punkt möchte ich noch aufmerksam machen, der vom allgemein methodologischen Standpunkt berücksichtigenswerth erscheint, nämlich auf den Werth der Harnstoffbestimmungs-Methode von Mörner-Sjöquist. Ich hatte erst versucht, den Harnsäure- etc. Stickstoff nach Mörner-Sjöquist mit Baryt-Baryumchloridlösung zu fällen, um so eventuell den Harnstoff, der ins Filtrat übergehen soll, zu entfernen, dabei stellte sich jedoch heraus, dass eine Reihe von Aminosäuren mit in das Alkoholätherfiltrat übergeht. Alanin geht fast vollständig, Asparaginsäure und Glykokoll etwa zu 50 pCt. in's Filtrat. Es ist klar, dass daraus gefolgert werden muss: In aminosäurenreichen Harnen ist die Harnstoffbestimmung nach Mörner-Sjöquist unrichtig, da die Aminosäuren zum Theil mit in den Alkoholäther übergehen. Es ist dashalb auch bei Untersuchungen patho-

Digitized by Google

logischer Harne die Bestimmung des Harnstoffes nach dieser Methode unzulässig. Für normale Harne, in welchen nur geringe Aminosäurenmengen vorkommen, dürfte sie noch eher verwendbar sein.

III. Aminosäuren-Zufuhr beim normalen Organismus.

Wie oben erwähnt haben zuerst Schultzen und Nencki den Uebergang von verfüttertem Glykokoll im Harnstoff festgestellt. Salkowski fütterte Thiere mit Glykokoll, Sarkosin, Alanin und Cystin und fand, dass Glykokoll und Alanin beim Hunde grösstentheils in Harnstoff überging, während Sarkosin und Taurin nur zum Theil diesen Weg durchmachen, zum grösseren Theil jedoch zu Uramidosäuren sich oxydiren. Für Asparagin hat später Knieriem, für Tyrosin Baas[1]) den Uebergang in Harnstoff festgestellt; Blum[2]) fand, dass Cystin weder bei oraler Darreichung, noch bei langsamer intravenöser Injection als solches im Harn erscheint und Abderhalden und Bergell[3]) haben in gleicher Weise vergeblich nach dem Auftreten von subcutan injicirtem Glykokoll, Alanin, Leucin und Phenylalanin im Harn gefahndet.

Während Pfaundler den Gehalt der Aminosäuren im Harn Gesunder mit 4—5 pCt. des Gesammt-Stickstoffes annimmt, fanden Krüger und Schmid 2—6 pCt.; Landau[4]) zeigte mit Hilfe der Pfaundler'schen Methode, dass der Aminosäuren-Stickstoff beim Gesunden ca. 2,89 pCt. beträgt, dass die grösste Menge bei Fleisch-, die kleinste bei Caseinzufuhr auftreten. Durch Zusatz von Aminosäuren zur Nahrung käme es auch zur Erhöhung der im Harn auftretenden Werthe, welche jedoch bei gleichzeitiger Sodazufuhr wieder zurückgingen. Stolte[5]) konnte bei Thieren zeigen, dass subcutane Zufuhr von Aminosäuren Unterschiede in der Ausscheidung derselben erkennen lässt, je nachdem welche Säure zugeführt wurde.

Während Tyrosin und Phenylalanin zu keiner Harnstoffvermehrung führen, Alanin und Asparaginsäure theils zu Harnstoff übergeführt werden, theils als solche ausgeschieden werden, gehen Glykokoll und Leucin vollständig in Harnstoff über. Embden und Reese vermochten auch aus normalen Harnen mittelst der Naphthalinsulfochloridmethode Verbindungen von Aminosäuren darzustellen. Plaut und Reese[6]) konnten zeigen, dass grosse Mengen von Alanin beim Menschen und Hunde in den Harn zum Theil als solches übergingen. Salaskin und Kowalewsky[7]) fanden, das Glykokoll bei intravenöser Zufuhr entweder rasch an Harn oder an die Gewebe abgegeben wird und in den letzteren unter Entwickelung von kohlensaurem Ammoniak in Harnstoff übergeht.

Aus der Fülle der erwähnten Mittheilungen scheint hervorzugehen,

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 11. 1887. S. 488.
2) Hofmeister's Beiträge. IV. S. 1.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 39. S. 5.
4) Deutsche Zeitschr. f. klin. Med. 79. S. 417.
5) Hofmeister's Beiträge. V. S. 1, 2.
6) Hofmeister's Beiträge. VII. S. 425. 1905.
7) Zeitschr. f. physiol. Chem. 42. S. 416. 1904.

Digitized by Google

dass die Aminosäuren im gesunden Organismus bei Verfütterung in kleinen Dosen vollständig in Harnstoff umgewandelt werden, in grösseren Mengen, bei Ueberschwemmung des Organismus mit Aminosäuren werden sie auch als solche ausgeschieden. Bei intravenöser und subcutaner Injection findet je nach der Schnelligkeit der Zufuhr entweder Ausscheidung oder Umwandlung in Harnstoff statt. Auch scheint hier die Art der Aminosäure wichtig zu sein.

Meine eigenen Versuche beziehen sich auf Verfütterung von Aminosäuren an gesunde Individuen. Es wurde so vorgegangen, dass der Versuch 3 Tage dauerte. Je ein Tag entfiel auf die Vor-, Haupt- und Nachperiode. Während des ganzen Versuches wurde dieselbe Kost und gleiche Flüssigkeitsmenge — was auch in Betracht kommen kann — gereicht. Am Tage der Hauptperiode wurde die Aminosäure verfüttert.

Versuch 1. A. V., 24 jähr. Mediciner.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	1700 ccm	1012	12,5632 g	0,02 g[1])	—
2.	1500 ccm	1012	13,8266 g	0,02 g	10 g Alanin
3.	1800 ccm	1012	13,2412 g	0,03 g	—
1.	1500 ccm	1011	12,9734 g	0,03 g	—
2.	1400 ccm	1014	14,2256 g	0,02 g	25 g Alanin
3.	1700 ccm	1012	13,8214 g	0,03 g	—

Vom normalen Organismus werden 25 g Alanin, ohne dass dasselbe ausgeschieden wird, zu Harnstoff verbrannt. Die Vermehrung des Harnstoffes macht sich in der Steigerung der N-Werthe im Harn bemerkbar. Eine specielle Harnstoffbestimmung wurde, weil überflüssig, nicht ausgeführt.

Versuch 2. F. L., 52 jähr. Feldarbeiter, ausser einigen Excoriationen an der rechten Hand, keine pathologischen Erscheinungen.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	1400 ccm	1017	15,3244 g	0,02 g	—
2.	1600 ccm	1016	16,7553 g	0,02 g	25 g Asparaginsäure
3.	1650 ccm	1017	15,2771 g	0,01 g	—

Asparaginsäure verhält sich ähnlich wie Alanin, es ist nicht die geringste Steigerung des Amidosäuren-Stickstoffes nachweisbar.

Versuch 3. Derselbe.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	1250 ccm	1016	13,7852 g	0,06 g	—
2.	1500 ccm	1014	16,2234 g	0,04 g	25 g Glykokoll
3.	1600 ccm	1014	14,2615 g	0,06 g	—

Glykokoll giebt ebenfalls keine Aminosäuren-Ausscheidung.

Versuch 4. Derselbe.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	1600 ccm	1014	12,7853 g	0,043 g	—
2.	1800 ccm	1012	14,7878 g	0,053 g	20 g Leucin
3.	1200 ccm	1015	13,8522 g	0,04 g	—

1) Der geringe N-Gehalt ist nach Kjeldahl kaum bestimmbar, wenn man bedenkt, dass nur 20 ccm Harn zur Bestimmung verwendet werden.

Digitized by Google

Leucin macht einen geringen Ausschlag, der indess mit Rücksicht auf die Höhe der eingeführten Leucinmengen kaum in's Gewicht fällt.

Aus den 4 angeführten Versuchen lässt sich der Schluss ziehen, dass selbst grössere Mengen von Aminosäuren bei Verfütterung an gesunde Individuen glatt zu Harnstoff verbrannt werden, ohne im Harn zu erscheinen. Dieses Resultat deckt sich mit den Versuchen an Thieren und auch mit den am Menschen ausgeführten Experimenten. Dass einige Autoren wie Plaut und Reese beim Menschen nach Zufuhr von grösseren Mengen Alanin geringe Mengen der Aminosäure im Harn nachweisen konnten, ist kein Gegenbeweis, denn durch die Naphthalinsulfochloridmethode gelangen schon sehr geringe Quantitäten zum Nachweis und ausserdem ist ja eine bestimmte Menge von Aminosäuren in jedem normalen Harn sicher vorhanden, wie auch aus meinen Versuchen hervorzugehen scheint.

IV. Aminosäuren-Zufuhr beim pathologisch veränderten Organismus.

Die im 3. Abschnitt gefundene Thatsache der guten Verbrennung der Aminosäuren beim Gesunden legte die Frage nahe, wie sich verfütterte Aminosäuren bei verschiedenen Krankheitszuständen und namentlich bei den Erkrankungen der Leber verhalten. Auch darüber liegen in der Literatur eine Reihe von Beobachtungen vor. Frerichs-Stadler[1]) haben bei acuter gelber Leberathrophie Leucin und Tyrosin im Harn nachgewiesen. Schultzen und Riess[2]) konnten das Gleiche bei der Phosphorvergiftung beobachten; Abderhalden und Bergell wiesen darauf hin, dass es bei der Phosphorvergiftung beim Kaninchen gelingt, eine Ausscheidung von grossen Mengen von Glykokoll zu erzielen. Es existirt ferner die interessante Mittheilung von Neuberg und Richter[3]), die im Blut (345 ccm) eines Falles von Phosphorvergiftung grosse Mengen Tyrosin (0,787 g), Leucin (0,102 g) und Lysin (0,24 g) nachweisen konnten. Sie neigen dabei der Annahme zu, dass die Leber infolge ihrer Erkrankung die Fähigkeit, Aminosäuren in Harnstoff überzuführen, verloren habe, und wenn der Abfluss in den Harn gestört sei — was bei ihrem Fall, der mit Nephritis combinirt war, zutraf — die Aminosäuren ins Blut übertreten und dieses überschwemmen. v. Jaksch[4]) hat ausser bei Diabetes- und Typhuskranken die höchsten Aminosäurewerthe bei Leberkranken beobachtet, Ignatowski das Glykokoll im Harn Gichtkranker, Pneumoniker und Leukämiker vermehrt gefunden. Greco[5]) fand im Harn von Lebercirrhotikern Leucin und nimmt auch eine Hemmung der Harnstoffbildung bei dieser Erkrankung der Leber an. Axisa[6]) nimmt die hochgradige Verminderung des Harnstoffes bei Leberabscessen direct als phathognomonisch für diese Zustände an; auf

1) Leberkrankheiten von Frerichs. I. 205.
2) Charité-Annalen. 1869. XV.
3) Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 16.
4) Zeitschr. f. klin. Med. 50. H. 3 u. 4.
5) Clin. med. ital. 38. 4. p. 230. 1899.
6) Centralbl. f. inn. Med. 26. 38. 1905.

Digitized by Google

die Aminosäurenausscheidung hat er in seinen Fällen offenbar nicht geachtet.

Eine systematische Verfütterung mit Aminosäuren bei verschiedenen pathologischen Zuständen ist, wenn man von den Versuchen von Keller[1]) absieht, der bei magendarmkranken Säuglingen nachweisen konnte, dass Zufuhr von Leucin, Asparagin und Glykokoll meist von gesteigerter Harnstoffausscheidung gefolgt war, meines Wissens noch nicht unternommen worden.

Ich stellte es mir daher zur Aufgabe bei einer Reihe von Krankheitszuständen und namentlich bei Affectionen der Leber, die Verwerthung der Aminosäuren zu studiren, um so vielleicht Anhaltspunkte für eine functionelle Prüfung der Leberthätigkeit zu gewinnen.

Zur Verfütterung kamen, worauf schon Embden[2]) hingewiesen hat, beträchtliche Mengen der Aminosäuren, gewöhnlich so grosse, wie sie normale Menschen noch glatt zu Harnstoff zu verbrennen vermögen. Auch hier wurde eine Vor- und Nachperiode eingehalten; die Kost war während des ganzen Versuches eine gleichartige, auch wurde während der ganzen Zeit von einer medicamentösen Beeinflussung des Krankheitszustandes abgesehen.

A. Fieberhafte (Infections-) Krankheiten.

Es wurden untersucht ein Fall von Pneumonia crouposa, ein Fall von Rheumatismus articulorum acutus und ein Fall von Tuberculosis pulmonum.

1. Pneumonia crouposa. J. M., 36 jähr. Kutscher, erkrankte am 20. 1. 06 mit Schüttelfrost und Fieber, und wird am 23. 1. auf die Abtheilung gebracht. Die klinische Untersuchung ergiebt typische croupöse linksseitige Unterlappenpneumonie, sowie rubiginöses Sputum. Am 3. Tage des Spitalsaufenthaltes erhält der Patient 25 g Glykokoll eingeführt. Temp. schwankt zwischen 38,6° und 39,4°.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	400 ccm	1018	17,2454 g	0,4845 g	—
2.	650 ccm	1021	20,4552 g	0,5042 g	20 g Glykokoll
3.	350 ccm	1020	10,5745 g	0,5051 g	—

Hier ist der nicht unbeträchtliche Werth des Aminosäuren-Stickstoffes bemerkenswerth. Eine Steigerung desselben durch Zufuhr von Glykokoll findet jedoch nicht statt.

2. Acuter Gelenkrheumatismus. F. K., 44 jähr. Hülfsarbeiter, wird am 20. 1. 06 ins Spital aufgenommen; Die Untersuchung ergiebt: Entzündung des rechten Schultergelenks und des rechten Sprunggelenks. Temp. bewegt sich zwischen 36,3° bis 37,4°.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	3075 ccm	1008	14,7542 g	0,210 g	—
2.	3550 ccm	1007	16,7733 g	0,243 g	25 g Asparaginsäure
3.	3600 ccm	1010	16,5433 g	0,255 g	—

Auch hier ist kein Ausfall bei der Aminosäurendarreichung zu constatiren.

1) Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. IX. 18. S. 739. 1878.
2) Hofmeister's Beiträge. VII. S. 411.

Digitized by Google

3. Lungentuberculose. R. D., 21 jähr. Reisender, am 6. 11. 05 aufgenommen. Zeigt ausgesprochene Apicitis bilateralis, ausserdem linksseitige Pleuritis tuberculosa. Im reichlichen Sputum zahlreiche Bacillen nachweisbar. Temp. Morgens 37,8°—38°, Abends 38,2°—39,2°.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	1850 ccm	1012	7,4375 g	0,3152 g	—
2.	1700 ccm	1011	10,3354 g	0,2952 g	20 g Alanin
3.	1500 ccm	1011	9,2442 g	0,3327 g	—

Auch hier ist von einer Steigerung der Aminosäuren-Ausfuhr keine Rede.

Diese 3 Fälle zeigen, das Infectionskranke im allgemeinen die Aminosäuren prompt zu Harnstoff verbrennen, ein Uebertritt derselben in den Harn kommt unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht vor.

B. Nervenkrankheiten.

1. Ischias. D. R., 20 Jahre alt, Handlungsgehülfe, sucht das Spital wegen Schmerzen in der rechten Hüftgegend am 6. 11. 05 auf. Der Status praesens ergiebt Druckempfindlichkeit des rechten Ischiadicus.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	1400 ccm	1012	9,3442 g	0,2145 g	—
2.	1200 ccm	1014	12,2654 g	0,2214 g	20 g Glykokoll
3.	800 ccm	1017	8,7543 g	0,2015 g	—

Am Haupttag findet keine Steigerung der A.-S.-Ausscheidung statt.

2. Sclerosis multiplex. J. M., 21 Jahre, Maurergehülfe wird am 18. 7. 05 aufgenommen. Es besteht Nystagmus, Intentionstremor, Steigerung der Reflexe, Neuritis optica beiderseits, Zwangslachen.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	1070 ccm	1026	11,9840 g	0,4857 g	—
2.	1425 ccm	1025	14,1645 g	0,4688 g	20 g Asparaginsäure
3.	1270 ccm	1027	19,5087 g	0,4971 g	—

Trotz der evidenten Steigerung der Gesammt-Stickstoffausscheidung findet ein Anstieg des Amidosäuren-N nicht statt.

C. Erkrankungen des Herzens.

1. Concretio cordis. W. M., 48jähr. Steindruckergehülfe kommt am 19.8.05 zur Aufnahme. Die Untersuchung ergiebt hochgradige Oedeme, erhebliche Verbreiterung der Herzdämpfung, systolische Einziehungen der Herzspitze. Nachdem die Oedeme unter Digitalis und Diuretin geschwunden sind, ist das Abdomen einer Palpation zugänglich. Es zeigt sich hochgradige Stauungsleber und Milztumor.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	990 ccm	1024	10,3257 g	0,2910 g	—
2.	700 ccm	1027	7,5440 g	0,3381 g	20 g Asparaginsäure
3.	900 ccm	1023	9,1350 g	0,3465 g	—

2. Insuff. valv. mitralis. K. S., 36jähr. Kutscher kommt am 21. 3. 05 zur Aufnahme. Er zeigt Zeichen hochgradigster Dyspnoe, über der Herzspitze systolisches Geräusch, Hypertrophie des rechten Ventrikels, Stauungsleber, Stauungsmilz.

Digitized by Google

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	500 ccm	1026	12,5324 g	0,6311 g	—
2.	350 ccm	1018	14,7732 g	0,7431 g	25 g Glykokoll
3.	900 ccm	1020	13,5166 g	0,6853 g	—

Während im ersten Fall die Höhe der Aminosäurenausscheidung eine annähernd normale ist, und auch eine Beeinflussung durch Aminosäurenzufuhr nicht wahrnehmbar erscheint, ist im zweiten Fall, welcher sich durch stürmischere Herzinsufficienzerscheinungen auszeichnete (concentrirter Harn!), sowohl der Werth der Aminosäurenfraction und Harn an und für sich ein beträchtlicher, andererseits erfolgt auch eine geringe Steigerung durch die Glykokollzufuhr. Da 20 g Glykokoll etwa 4 g N entsprechen, so ist immerhin die Mehrausscheidung eine recht kleine zu nennen (0,11 g).

Herzfehler mit secundärer Betheiligung der Leber scheinen somit keinen grossen Einfluss auf die normale Verbrennung der Aminosäuren zu haben.

D. Erkrankungen der Leber.

Da die Erkrankungen der Leber uns werthvolle Aufschlüsse über die Function dieses Organes zu geben vermögen, wurde der Untersuchung der Leberaffectionen mit Rücksicht auf die Umwandlung der Aminosäuren besondere Aufmerksamkeit zugewendet. Es kamen im Ganzen 14 Fälle von Leberkrankheiten zur functionellen Prüfung. Davon entfielen 2 Fälle auf Lebercarcinom, 2 Fälle auf Fettleber, 1 Fall auf Phosphorleber, 7 Fälle auf Lebercirrhose, 1 Fall auf Icterus catarrhalis und 1 Fall auf Lebersyphilis.

a) Lebercarcinom.

1. E. K., 72jähr. Maurergehülfensgattin. Die Untersuchung ergiebt ein Carcinom des Magens mit Metastasen in der Leber; die Obduction bestätigte die Diagnose.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	450 ccm	1021	5,9973 g	0,7433 g	—
2.	500 ccm	1024	6,8250 g	0,6853 g	20 g Glykokoll
3.	400 ccm	1023	6,3140 g	0,7244 g	—

2. M. S. 66jähr. Pfründnerin; wird mit hochgradiger Kachexie und schwerstem Icterus aufgenommen. Die Untersuchung ergiebt eine Neubildung in der Gallenblase, mit Metastasen in der Leber. Die Obduction bestätigt die klinische Diagnose.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	450 ccm	1018	4,3755 g	0,7144 g	—
2.	400 ccm	1022	5,6121 g	0,7251 g	20 g Asparaginsäure
3.	600 ccm	1020	5,8323 g	0,6843 g	—

Aus diesen 2 Fällen von krebsiger Entartung der Leber, die durch die Autopsie sichergestellt wurde, ist zu entnehmen, dass zwar hier auch die normaliter vorhandenen Aminosäuren im Harn recht hohe Werthe erreichen — wenn das alles nur Aminosäuren sind, was als Aminostickstoff bestimmt wurde — dass aber andererseits eine besondere

Digitized by Google

Steigerung des Werthes durch Zufuhr der Säuren vermisst wird. Es können zwei Ursachen dafür verantwortlich gemacht werden, entweder der krebskranke Organismus resorbirt nicht genügend von den zugeführten Aminosäuren oder sie werden normaliter umgewandelt. Die Thatsache, dass die Stickstoffausscheidung nicht unerheblich ansteigt, spricht mehr für letztere Annahme. Thatsächlich scheint die carcinomatös veränderte Leber noch den wichtigsten Anforderungen des inneren Stoffwechsels zu genügen.

b) Icterus catarrhalis.

H. R., 25jähr. Tagelöhner (aufgenommen am 11. 12. 05). Seit 3 Tagen Gelbfärbung, Jucken der Haut. Die Untersuchung ergiebt bei dem kräftigen Patienten einen rein katarrhalischen Icterus mit lehmfarbigen Stühlen einhergehend. Der Urin bierbraun reichlich Gallenfarbstoffe enthaltend, Leber und Milz nicht palpabel, kein Fieber, nach 10 Tagen Abblassen. Fäces nehmen ihre normale Farbe wieder an.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	2200 ccm	1018	14,6533 g	0,6544 g	—
2.	2000 ccm	1020	17,4311 g	0,5311 g	20 g Alanin
3.	1700 ccm	1020	16,5612 g	0,4532 g	—

Auch hier ist die Höhe der normalen Aminosäuren auffallend. Glykokollzufuhr ist ohne Einfluss auf die Aminosäurenwerthe im Harn.

c) Fettleber.

1. W. S., 44jähr. Bierfahrer (aufgenommen am 27. 7. 05) zeigt Symptome chronischer Alkoholvergiftung, Leber gross, 3 Querfinger den Rippenbogen überragend, Milztumor fehlt.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	1310 ccm	1025	13,9384 g	0,96720 g	—
2.	870 ccm	1032	10,9011 g	**1,4600 g**	20 g Asparaginsäure
3.	900 ccm	1026	10,0800 g	0,8342 g	—

2. F. P., 38jähr. Kellner (aufgenommen am 1. 11. 06) mit Symptomen von Alcoholismus chron. Tremor der Hände, hochgradige Fettpolster, Leber reicht 2 Querfinger über den Rippenbogen, Milz nicht vergrössert.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	1900 ccm	1015	9,3877 g	0,7843 g	—
2.	1000 ccm	1025	14,2315 g	**1,5444 g**	20 g Asparaginsäure
3.	600 ccm	1025	10,5021 g	0,9265 g	—

Bei Erkrankungen der Leber im Sinne einer Fettanhäufung in derselben leidet die harnstoffbildende Function ersichtlich; bei beiden genannten Fällen kommt es nach Verfütterung von Aminosäuren zu deutlichem Anstieg der Aminosäurenfraction. Wir können hier die Schädigung der Leber aus der Functionsprüfung klar ersehen. Allerdings ist die Menge von Aminosäuren, die zu Harnstoff verbrannt werden, immer noch eine sehr beträchtliche. Nimmt man den Stickstoff von 20 g Asparaginsäure zu etwa 3,5 g an, so werden etwa 0,5 bezw. 0,8 in unseren Fällen zur Ausscheidung gebracht.

Digitized by Google

d) Syphilis der Leber.

F. P., 30 jähr. Schuhmachergehülfe, vor $2^1/_2$ Monaten Sklerose und maculöses Syphilid. Seit 1 Woche Gelbfärbung der Haut. Grosse harte, höckerige Leber, der Icterus und die Leberschwellung gehen auf 4wöchigen Jodgebrauch zurück.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	1450 ccm	1022	10,5324 g	0,4330 g	—
2.	1350 ccm	1021	13,7708 g	**1,2244** g	20 g Alanin
3.	900 ccm	1020	11,5440 g	0,7312 g	—

Auch hier ist ein deutlicher Anstieg der Aminosäuren zu verzeichnen, der noch den Tag der Nachperiode anhält. An beiden Tagen ist das Plus des Aminostickstoffs 1,09 g, während in 20 g Alanin etwa 2,16 g N zugeführt wurden.

Nach Rückgang des Icterus neuerlicher Versuch mit Aminosäurenverfütterung.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	1500 ccm	1017	10,3440 g	0,2107 g	—
2.	1700 ccm	1018	13,5721 g	0,2011 g	20 g Alanin
3.	1800 ccm	1015	11,2424 g	0,1394 g	—

Nach Verschwinden der Leberanschwellung erreichen die Aminosäurenwerthe dieselben Zahlen wie bei Gesunden; der Anstieg am Tage der Verfütterung fehlt.

e) Lebercirrhose.

1. A. M., 41 jähr. Tischlergehülfe (aufgen. 13. 10. 05), seit 2 Jahren leberleidend. Leber 3 Querf. unter d. Rippenbogen, Oberfläche granulirt, Milzdämpfung deutlich vergrössert.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	2925 ccm	1013	9,6023 g	0,9653 g	—
2.	2025 ccm	1017	12,8993 g	**3,6242** g	25 g Glykokoll
3.	2450 ccm	1015	8,7465 g	0,8660 g	—

Die Vermehrung des Aminosäuren-N beträgt 3,3411 g, 25 g Glykokoll entsprechen ca. 4,7 g N, mithin ca. 70 % Ausscheidung des Glykokollstickstoffes.

2. P. T., Fleischergehülfe, 46 Jahre alt (aufgen. 20. 11. 06), zeigt leichten Icterus, harten, derbrandigen, mit granulirter Oberfläche versehenen Lebertumor, Milztumor deutlich palpabel, beginnender Ascites, Caput Medusae angedeutet.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	2100 ccm	1018	9,4313 g	0,2703 g	—
2.	2200 ccm	1018	11,3774 g	**1,9910** g	25 g Asparaginsäure
3.	1750 ccm	1019	9,8766 g	0,3675 g	—

Die Steigerung des Aminosäuren-Stickstoffes beträgt : **1,7207** g N, 25 g Asparaginsäure entsprechen etwa 4,5 g N, mithin eine Ausscheidung von ca. 40 pCt.

3. E. K., 61 jähr. Maschinenmeister (aufgen. 27. 10. 05), seit 2 Monaten Vergrösserung des Abdomens; die Untersuchung ergiebt leichten Icterus der Haut und Schleimhäute; Venendilatation der Bauchwand, Ascites, Leber und Milz nicht palpabel, nach der Entleerung von ca. $5^1/_2$ Liter Ascitesflüssigkeit ist die Milz als derber 3 Querfinger über den Rippenbogen vorragender Tumor zu tasten, Leberrand eben palpabel. Die am 26. 11. vorgenommene Obduction ergiebt Cirrhos. hepat cum thrombosi venae portae als Hauptdiagnose.

Digitized by Google

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	375 ccm	1022	7,0487 g	0,9370 g	—
2.	400 ccm	1025	8,5400 g	0,9570 g	20 g Asparaginsäure
3.	520 ccm	1027	11,3932 g	**1,7352** g	—

Auffallend ist hier die Steigerung, die erst am 3. Tag in der Nachperiode einsetzt und nicht unerheblich ist. Zu betonen ist bei diesem Fall, dass sich Cirrhosen mit hochgradigen Wasseransammlungen kaum für die Functionsprüfung eignen, da die Resorption eine schlechte ist und entweder gar nicht oder nur langsam vor sich geht.

4. F. B., 55 jähr. Pfründner (aufgen. 13. 10. 06), seit 7 Jahren leberleidend, wiederholt Icterus, vor 2 Jahren das erstemal Ascites. Aus dem Status praesens ist hervorzuheben: Ascites, Oedeme, Leber, Milz als harte Tumoren palpabel. Die am 23. 10. vorgenommene Obduction bestätigt die Diagnose: Cirrhosis hepatis.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	435 ccm	1025	7,2166 g	0,9653 g	—
2.	450 ccm	1027	7,9695 g	**1,8900** g	20 g Alanin
3.	460 ccm	1027	8,6986 g	**2,1896** g	—

Auch hier findet wegen der hochgradigen Stauung langsamere Resorption der Aminosäuren statt. Addirt man die Steigerung der Haupt- und Nachperiode, so finden wir 2,1490 g. Da 20 g Alanin etwa 4,16 g N entsprechen, so wäre das eine Ausscheidung von 51 pGt. des zugeführten Aminosäuren-N.

5. M. W., 46 jähr. Hülfsarbeiter (aufgen. 27. 1. 07). Dem Status praesens ist zu entnehmen, dass Leber und Milz als derbe Tumoren deutlich palpabel sind, kein Ascites oder Oedem.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	900 ccm	1025	10,7653 g	1,0195 g	—
2.	1100 ccm	1023	12,4726 g	**3,3884** g	25 g Asparaginsäure
3.	1100 ccm	1023	12,4460 g	**2,7732** g	—

Die Ausscheidung der Aminosäuren als solche ist beträchtlich; von 4,75 g Aminosäuren-N werden 4,1225 g N ausgeschieden, was einen Procentgehalt von 87,2 pCt. bedeutet.

6. W. M., 59 jähr. Metallarbeiter (aufgen. 8. 8. 05), zeigt neben einem Spitzenkatarrh Symptome von Lebercirrhose harte, feinhöckerige Leber, Milztumor, beginnenden Ascites.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	700 ccm	1019	8,5326 g	0,9780 g	—
2.	700 ccm	1020	11,7200 g	**2,2054** g	20 g Glykokoll
3.	700 ccm	1020	9,4321 g	**1,7154** g	—

Die Mehrausscheidung beträgt 1,9648 g, d. i. 51 pCt. der eingeführten Substanz.

7. J. K., 50 jähr. Kutscher (aufgen. 2.3.07), seit September 1906 Anschwellung des Leibes, dann Oedem der Beine; gegenwärtig Ascites, Oedem der Extremitäten, Leber- und Milztumor deutlich palpabel; 12. 3. Punction (10 Liter) des Bauches. 20. 3. 07 Exitus let. Obduction ergiebt Cirrhosis hepatis.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N.	Bemerkungen
1.	430 ccm	1020	8,5322 g	0,7675 g	—
2.	750 ccm	1022	9,4362 g	**4,7512 g**	25 g Asparaginsäure
3.	700 ccm	1020	8,5354 g	**1,2740 g**	—

Es werden von den eingeführten 5 g Stickstoff ca. 4,49 g wieder ausgeschieden, was einer Procentzahl von 90 pCt. entspricht.

Digitized by Google

f) Phosphorleber.

A. A., 25 jähr. Magd (aufgen. 29. 3. 06), vergiftete sich am 28. 3. 06 durch Trinken einer Lösung von 2 Päckchen Zündhölzchen; ausser einer ca. 3 monatlichen Gravidität zeigt P. alle Symptome schwerster Intoxication. Trotz reichlicher Magenausspülung gelingt es nicht mehr, nennenswerthe Mengen Phosphor zu entfernen. Unter Auftreten von Leberschwellung, Icterus, und nach Eintritt des Abortus (am 2. 4) kommt es am 3. 4. zu schwerem Coma, am 4. 4. 06 zum Exitus. Am 30. 3. 06 erhielt P. 20 g Glykokoll zugeführt.

Tag	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	A.-N	Bemerkungen
1.	450 ccm	1026	12,5331 g	0,7544 g	—
2.	450 ccm	1025	14,4221 g	**1,8544** g	20 g Glykokoll
3.	200 ccm	1020	8,3451 g	0,6433 g	—

Auch bei dieser Leberaffection kommt es zu deutlichem Ausschlag bei der Aminosäurenverfütterung. Leider ist der Versuch nicht ganz einwandfrei, weil er zu einer Zeit gemacht wurde, an welcher die Symptome von Seiten der Leber und das Auftreten von Leucin und Tyrosin im Harn noch nicht erschienen waren.

Bei Durchsicht der an Leberkranken gemachten Versuche finden wir eine grosse Differenz in der Function des Organs bei verschiedenen Leberaffectionen; während Icterische und Patienten, die an Leber- oder Gallenkrebs oder Stauungsleber leiden, kaum anders auf Aminosäurenverfütterung reagiren als Gesunde, zeigt sich bei Fettlebern, bei syphilitischer Lebererkrankung, bei Phosphorleber und namentlich bei Lebercirrhose ein deutliches Anwachsen der Aminosäurenfraction im Harn bei Zufuhr dieser Substanzen. So sehen wir also, dass Processe, die das eigentliche Leberparenchym schädigen, auch diese Function der Leber, die Umwandlung der Aminosäuren in Harnstoff stark herabsetzen. Dies ist nicht nur ein wichtiger Fingerzeig für die Erkennung derartiger parenchymschädigender pathologischer Vorgänge, sondern beweist auch umgekehrt, dass thatsächlich bei der Verarbeitung der Aminosäuren normaliter die Leber in hohem Maasse betheiligt ist.

Es ist klar, dass die vorliegenden Experimente nur ein Torso darstellen, da ein grosser Theil anderer pathologischer Processe, die ja auch möglicherweise mit dem Aminosäurenstoffwechsel in Beziehung stehen, nicht untersucht werden konnte.[1])

Wenn ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen kurz zusammenfasse, so dürften etwa folgende Schlussfolgerungen hervorgehen:

1. Der normale Organismus ist im Stande, selbst grössere Mengen von Aminosäuren — wenn sie verfüttert werden — zu verwerten.

2. Eine Reihe von pathologischen Zuständen (Infections-Krankheiten, Herzaffectionen, Nervenerkrankungen) haben keinen Einfluss auf die normale Verarbeitung der zugeführten Aminosäuren.

1) Andererseits darf man sich überhaupt bezüglich einer Functionsprüfung nicht allzu grossem Optimismus hingeben. Denn wir wissen nicht, ob es isolirte Erkrankungen eines Organes überhaupt giebt, und sind auch über das Schicksal des eingeführten Reagens, das zur Functionsprüfung dienen soll, nicht völlig orientiert.

Digitized by Google

3. Bei Erkrankungen der Leber kommt es vor, dass die zugeführten Aminosäuren nicht vollständig in Harnstoff übergeführt werden, sondern zum Theil als solche ausgeschieden werden; dieses Verhalten zeigt sich indess nur bei destruirenden, das Parenchym der Leber vernichtenden Processen (Lebersyphilis, Fettleber, Lebercirrhose, Phosphorleber), während andere Leberaffectionen keine besondere Störung des Aminosäuren-Stoffwechsels erkennen lassen (Leberkrebs, Icterus catarrhalis, Stauungsleber).

4. Die Harnstoff-Bestimmungsmethode nach Mörner-Sjöquist ist, da die Aminosäuren zum Theil in den Aether-Alcohol, der zur Harnstoffaufnahme bestimmt ist, übergehen, in aminosäurenreichen Harnen unverwendbar.

Digitized by Google

XIX.

Aus der I. inneren Abtheilung des Friedrichstädter Krankenhauses in Dresden.

Ueber die Ausnützung der Nahrung während des Gebrauches von Marienbader Kreuz- und Ferdinandsbrunnen.

Von

Dr. **R. Kolb,**
Badearzt in Marienbad.

Marienbad ist durch seine Erfolge bei Fettleibigkeit seit Jahren bekannt. Die angewandten Heilmittel sind die auch sonst bei Adipositas verwendeten therapeutischen Maassnahmen: in erster Linie die Diätetik, Herabsetzung der Nahrungszufuhr durch Einschränkung der oxydationsfähigen Nahrungsmittel, geeignete Vertheilung der Nahrung und zeitliche Trennung von Speise und Trank; dann die Erhöhung des Umsatzes durch Bäder, vermehrte Körperbewegung und verschlechterte Resorption. Gerade auf den beiden letztgenannten Momenten beruht ein grosser Theil der Erfolge Marienbads. Das Terrain ist eben und verschieden stark ansteigend, die Wege sind schattig und staubfrei. Dadurch kann die Körperbewegung dem Einzelnen genau angepasst werden. Die Verschlechterung der Resorption wird durch die Brunnenkur beabsichtigt, und zwar speciell durch den Kreuz- und Ferdinandsbrunnen. Beide gehören zu den alkalisch-salinischen Quellen, enthalten schwefelsaures Natron neben kohlensaurem Natron, Chlornatrium und freie Kohlensäure. Es sei mir gestattet die Analyse beider Brunnen nach Prof. Gintl (1879) und nach Redtenbacher (1892) hier anzuführen.

Nach der Analyse sind in 1000 g Wasser enthalten in Gramm:

Name der Bestandtheile	Ferdinands-brunnen	Kreuz-brunnen
Schwefelsaures Kali	0,04926	0,7087
Schwefelsaures Natron	4,71535	4,3234
Schwefelsaurer Kalk	0,01490	—
Salpetersaures Natron	0,01236	—
Salpetersaures Ammon	—	0,0039
Chlornatrium	1,71236	1,6588
Chlormagnesium	0,07715	—
Doppelt kohlensaures Natron	2,05810	1,7232
Doppelt kohlensaures Lithion	0,03041	0,0159

Digitized by Google

Name der Bestandtheile	Ferdinands-brunnen	Kreuz-brunnen
Doppelt kohlensaures Ammon	0,00744	—
Doppelt kohlensaurer Kalk	0,69156	0,8408
Doppelt kohlensaurer Strontian	Spuren	0,0010
Doppelt kohlensaurer Baryt	—	0,0004
Doppelt kohlensaure Magnesia	0,60249	0,4012
Doppelt kohlensaures Eisenoxydul . . .	0,07374	0,0186
Doppelt kohlensaures Manganoxydul . .	0,01836	0,0048
Basisch phosphorsaure Thonerde . . .	0,00633	0,0040
Kieselsäure	0,07765	0,0434
Organische Substanzen	0,10052	Spuren
Arsen	Spuren	Spuren
Fluor	—	Spuren
Brom	Spuren	Spuren
Freie Kohlensäure	3,17930	1,0925

Schmiedeberg giebt bei dem Natrium sulf. und dem Magnesium sulf. als wirksame abführende Dosis Gaben von 30,0 g an. Um mit dem Kreuz- oder Ferdinandsbrunnen eine solche Menge Natrium sulf. auf ein Mal einzuverleiben, wäre ein Quantum von über 6000 ccm nothwendig, das in praxi niemals verabreicht wird. Es ist daher unberechtigt die Wirkung dieser Brunnen einfach als abführende zu bezeichnen. E. Löwy hat bereits im Jahre 1898 hervorgehoben, dass die Wirkung des Kreuz- und Ferdinandsbrunnen nicht identisch sein könne mit Glaubersalzwirkung, da durch den Brunnen dieses Salz in thatsächlich homöopathischen Dosen verabreicht wird.

Bei Patienten mit regelmässigem täglichen Stuhlgange pflegt nach dem Gebrauche von 2—4 Bechern à 200—250 g zwar zunächst eine Vermehrung der Zahl der Stuhlgänge bei gleichzeitiger Verminderung der Consistenz derselben einzutreten. In den meisten Fällen werden aber die Stuhlgänge nach ungefähr einer Woche wieder regelmässig, d. h. sie erfolgen 1—2 mal täglich. Manche Patienten haben sogar von vorneherein keine deutlich vermehrte Kothausscheidung.

Es fragt sich nun, ob diese Veränderungen des Stuhlganges genügen, eine Verschlechterung der Resorption der Nahrungsmittel herbeizuführen. In dieser Beziehung ist der von M. Porges und Zörkendörfer geführte Nachweis, dass die Resorption der alkalisch-salinischen Wässer und ihre abführende Wirkung in einem antagonistischen Verhältnisse zu einander stehen, von Bedeutung. Auch muss berücksichtigt werden, dass nach den Untersuchungen von Dapper, Jacobi, Ludwig (cit. nach v. Noorden), Fornet der Gebrauch von Glaubersalz- und Kochsalzwässern den Eiweissstoffwechsel nicht steigert. Die Frage, in wie weit die Trinkkur mit alkalisch-salinischen Wässern, wie sie Kreuz- und Ferdinandsbrunnen darstellen, auf die Ausnützung der Nahrung wirkt, ist indess damit nicht entschieden. Sie kann nur durch sorgfältige Ausnützungsversuche geklärt werden, und zu dem Zwecke habe ich die folgenden Untersuchungen vorgenommen.

Es wurde zunächst bei geeigneten Patienten in einer Vorperiode von 5 Tagen unter täglicher Stickstoffbestimmung des Urins der Stuhlgang

Digitized by Google

gesammelt, gewogen, getrocknet, wieder gewogen, vermahlen, und in folgender Weise untersucht: Bestimmung des Gesammtstickstoffes (Kjeldahl), der Kohlehydrate nach Strasburger unter Anwendung der Volhard-Pflüger'schen Kupferrhodanürmethode, ferner des Fettes als Gesammtätherextract und der anorganischen Bestandtheile durch Veraschung. Während einer zweiten Periode von 5 Tagen, der Wasserperiode, wurde der Brunnen verabreicht und die Urin- und Stuhluntersuchungen in derselben Art und Weise wie in der Vorperiode angestellt. Die Abgrenzung der Stuhlgänge erfolgte durch 0,3—0,5 g Carmin. Die Kost war entweder die Probediät nach Professor Schmidt ($1\frac{1}{2}$ l Milch, 100 g Zwieback, 50 g Butter, 2 Eier, 125 g Fleisch, 190 g Kartoffeln,

Tabelle I.

	Harn							
	Vorperiode			Wasserperiode				
	Menge	Durchschnittliches spec. Gewicht	Stickstoff	Getrunkene Brunnenmenge	mit dem Brunnen aufgenommene Salze	Harnmenge	Durchschnittliches spec. Gewicht	Stickstoff
Fall I, 50 J., Depureux, Heinrich, Hämorrhoiden. Körpergew. 53,5 kg.	7530	1011	52,34	2000 ccm Ferdinandsbrunnen	9,431 Na sulf., 4,116 Na bicarb., 3,425 Na chlor.	10620	1010	48,44
Fall II, 21 J., Meyer, Bertha, Chlorose, Körpergew. 52,5 kg.	6630	1012	50,67	2000 ccm Ferdinandsbrunnen	9,431 Na sulf., 4,116 Na bicarb., 3,425 Na chlor.	7020	1011	40,12
Fall III, 28 J. Oestereich, Helene, Neuralgia intercost., Hämorrhoid., Obstipatio, Körpergew. 47 kg.	4750	1012	36,75	1000 ccm Kreuz-, 2000 ccm Ferdinandsbrunnen	13,754 Na sulf, 5,839 Na bicarb., 5,084 Na chlor.	6640	1011	38,30
Fall IV, 19 J., Rehbach, Hedw., Obstipatio chron., Körpergew. 61,6 kg.	9920	1010	75,799	2500 ccm Kreuz-, 1250 ccm Ferdinandsbr.	16,703 Na sulf., 6,881 Na bicarb., 6,287 Na chlor.	9950	1010	64,66
Fall V, 21 J., Uhlig, Lina, Bronchitis ac., Körpergew. 64,5 kg.	9470	1010	45,36	3000 ccm Ferdinandsbrunnen	14.146 Na sulf., 6,174 Na bicarb., 5,137 Na chlor.	10440	1010	48,175
Fall VI, 30 J., Karisch, Bertha, Gastroptose, Obstipatio, Körpergew. 47.75 kg.	8480	1013	64,49	3000 ccm Kreuzbrunnen	12.97 Na sulf., 5,17 Na bicarb., 4,98 Na chlor.	10740	1010	59,68
Fall VII, 40 J., Hantschke, Joh., Adipositas univ., Debilitas cord., Körpergew. 75,5 kg.	4490	1021	60,10	1900 ccm Kreuzbrunnen	8.214 Na sulf., 3,274 Na bicarb., 3,152 Na chlor.	5270	1019	60,87
Fall VIII, 26 J., Häuser, Fanny, Obstipatio chron., Körpergew. 42.4 kg.	6470	1011	54,06	1000 ccm Kreuz-, 2000 ccm Ferdinandsbrunnen	13.754 Na sulf., 5,839 Na bicarb., 5,084 Na chlor.	8270	1010	55,59

Digitized by Google

80 g Hafergrütze) oder eine ebenfalls genau gewogene und abgemessene einfache, gemischte Kost (0,9 l Kaffee, 0,5 l Milch abwechselnd mit 0,3 l Fleischbrühe oder 0,4 l Warmbier, 350 g Fleisch, 250 g Gemüse, 180 g Semmel oder 300 g Schwarzbrod). Im Falle VII wurde wegen der bestehenden Adipositas eine besondere Diät verordnet (600 g Kaffee, 300 g Fleisch, 250 g Gemüse, 70 g Aepfel, 150 g Apfelmuss, 6 Brödchen). Der Brunnen wurde morgens 1 Stunde vor dem ersten Frühstück langsam, schluckweise mit einer Pause von 10 Minuten zwischen je 2 Bechern von 200—250 ccm Inhalt getrunken. Das Körpergewicht wurde am ersten Untersuchungstage, sodann am 5. und 10. wieder bestimmt. Aus-

Ta-

		Stuhl-								
		Vorperiode								
	Beschaffenheit der Nahrung	Calorienzahl	Zahl der Stühle	Beschaffenheit der Stühle	Wassergehalt	Trockensubstanz	Stickstoff	Stärke	Fett	Asche
Fall I, 50 J., Depureux, Heinrich, Hämorrhoiden, Körpergew. 53,5 kg.	Gemischte Kost	12649	6	täglich, geformt und breiig	762	181	11,77	17,25	57,7	21,36
Fall II, 21 J., Meyer, Bertha, Chlorose, Körpergew. 52,5 kg.	Gemischte Kost	10864	3	geformt	265	105	5,16	8,87	26,81	23,99
Fall III, 28 J., Oestereich, Helene, Neuralgia intercost., Hämorrhoiden, Obstipatio, Körpergew. 47 kg.	Probediät	8445	3	spärlich, fest, hart, 1× Einlauf	220	68	4,24	6,29	14,18	12,83
Fall IV, 19 J., Rehbach, Hedw., Obstipatio chron., Körpergew. 61,6 kg.	Gemischte Kost	12710	4	spärl., knollig, sehr hart, fest, erfolgt schwer, 1× Einlauf	128	62	1,896	4,04	12,06	15,71
Fall V, 21 J., Uhlig, Lina, Bronchitis ac., Körpergew. 64,5 kg.	Gemischte Kost	11094	3	erfolgt nur mit Einläufen	319	122	7,67	13,88	19,7	14,997
Fall VI, 30 J., Karisch, Bertha, Gastroptose, Obstipatio, Körpergew. 47,75 kg.	Gemischte Kost	11339	3	Schafkothstuhl, 1× Einlauf	206	100	4,91	8,90	18,73	16,31
Fall VII, 40 J., Hantschke, Joh., Adipositas univ., Debilitas cord., Körpergew. 75,5 kg.	Besondere Diät	8028	4	regelmässig, geformt und breiig	402	80	5,45	4,66	12,996	10,15
Fall VIII, 26 J., Häuser, Fanny, Obstipatio chron., Körpergew. 42,4 kg.	Probediät	8445	3	spärlich, knollig, hart, 2× Einlauf	262	77	3,88	4,21	12,58	18,67

Digitized by Google

geschlossen wurden diejenigen Fälle, bei welchen es zu diarrhoischen Entleerungen kam. Dass bei diesen die Ausnützung der aufgenommenen Nahrung eine verminderte ist, liegt bei der vermehrten Peristaltik der Därme nahe. Während der 10 tägigen Beobachtung wurde bei den im Bette liegenden oder nur wenig ausser Bett sich bewegenden Patienten keine andere Medicamentation angewendet. Die einzelnen Stuhlgänge wurden in beiden Perioden makroskopisch und mikroskopisch untersucht und ergaben — wie vorausgeschickt werden darf — im Grossen und Ganzen normale Verhältnisse. Die Resultate meiner Untersuchungen ergeben die Tabellen I (S. 355) und Ia (S. 356—357), wobei ich auf die

)e lle Ia.

g ang

Körpergewicht am 5. Tage kg	Wasserperiode									
	Calorienzahl	Zahl der Stühle	Beschaffenheit der Stühle	Wassergehalt	Trockensubstanz	Stickstoff	Stärke	Fett	Asche	Körpergewicht kg
54	10700	7	weich, geformt und breiig	1032	226	13,95	22,43	80,15	27,18	54
53	11260	3	geformt	284	172	9,38	19,80	44,10	28,297	53,6
47	8445	7	weich, geformt	820	130	7,55	8,31	30,45	26,16	46,7
62,1	10417	6	anfänglich noch hart, allmählich weicher, geformt, erfolgt leicht regelmässig, täglicher geformter Stuhl	415	155	5,495	10,45	25,15	47,18	62,5
64,5	11588	5		509	152	10,155	16,13	27,43	19,79	66
46,5	11351	4	das erste Mal flüssiger, sonst geformter, weicher Stuhl	414	104	6,25	10,579	26,38	17,35	48
75	7803	6	geformt und breiig	686	99	6,28	8,3	14,76	13,87	75
42,7	8445	5	täglicher, spärlicher, geformter Stuhl	403	70	3,73	4,93	13,0	17,92	42,7

Digitized by Google

ausführliche Mittheilung der Versuchsprotokolle, welche zur Verfügung stehen, verzichte.

Diesen Fällen erlaube ich mir ohne zahlenmässige Wiedergabe drei weitere anzugliedern, deren Resultate bei Verabreichung von Probediät nach Prof. Schmidt sich mit den vorstehenden ganz decken.

Die Differenzen der Ausnutzung sind in der folgenden Tabelle II wiedergegeben, wobei die erste Zahl den Werth der Vorperiode, die zweite den der Wasserperiode bedeutet. Das vor der darunterstehenden Differenzzahl gesetzte + oder — bezieht sich auf die Wasserperiode.

Tabelle II.

	Zahl der Stühle	Wasser-gehalt	Trocken-substanz	Stickstoff	Stärke	Fett	Asche
Fall I	6 : 7	762 : 1032	181 : 226	11,77 : 13,95	17,25 : 22,43	57,7 : 80,15	21,36 : 27,18
	+ 1	+ 270	+ 45	+ 2,18	+ 5,18	+ 22,45	+ 5,82
Fall II	3 : 3	265 : 284	105 : 172	5,16 : 9,38	8,87 : 19,80	26,81 : 44,10	23,99 : 28,297
	—	+ 19	+ 67	+ 4,22	+ 10,93	+ 17,29	+ 4,307
Fall III	3 : 7	220 : 820	68 : 130	4,24 : 7,55	6,29 . 8,31	14,18 : 30,45	12,83 : 26,16
	+ 4	+ 600	+ 62	+ 3,31	+ 2,02	+ 16,27	+ 13,33
Fall IV	4 : 6	128 : 415	62 : 155	1,896 : 5,495	4,04 : 10,45	12,06 : 25,15	15,71 : 47,18
	+ 2	+ 287	+ 93	+ 3,599	+ 6,41	+ 13,09	+ 31,47
Fall V	3 : 5	319 : 509	122 : 152	7,67 : 10,155	13,88 : 16,13	19,7 : 27,43	14,997 : 19,73
	+ 2	+ 190	+ 30	+ 2,485	+ 2,25	+ 7,73	+ 4,795
Fall VI	3 : 4	206 : 414	100 : 104	4,91 : 6,25	8,90 : 10,579	18,73 : 26,38	16,31 : 17,35
	+ 1	+ 208	+ 4	+ 1,34	+ 1,679	+ 7,65	+ 1,04
Fall VII	4 : 6	402 : 686	80 : 99	5,45 : 6,28	4,66 : 8,3	12,996 : 14,76	10,15 : 13,87
	+ 2	+ 284	+ 19	+ 0,83	+ 3,64	+ 1,764	+ 3,72
Fall VIII	3 : 5	262 : 403	77 : 70	3,88 : 3,73	4,21 : 4,93	12,58 : 13,0	18,67 : 17,92
	+ 2	+ 141	— 7	— 0,15	+ 0,72	+ 0,42	— 0,75

Der Wassergehalt der Stuhlgänge war während der Wasserperiode in allen Fällen ein vergrösserter. Zwischen der Zahl der Stühle und dem Wassergehalte besteht ein paralleles Verhalten, insofern als sich bei nur geringer Vermehrung des Wassergehaltes auch keine vermehrte Stuhlzahl einstellte, bei grosser Wasservermehrung dagegen die Zahl der Stühle wächst. Mit Ausnahme des Falles VIII, auf welchen ich später zurückkomme, ist ferner stets eine Vermehrung der Trockensubstanz während der Trinkkur vorhanden. Dadurch wird eine Verschlechterung in der Ausnützung der Nahrung für diese Periode bereits wahrscheinlich.

Was nun zunächst die Ausnützung der stickstoffhaltigen Nahrungsmittel betrifft, so weist die Wasserperiode ausser im Falle VIII eine vermehrte Stickstoffausscheidung im Kothe in den Grenzen von 0,83 bis 4,22 g auf. Dementsprechend erfahren die Werthe für den Harnstickstoff meist eine entsprechende Verminderung. Der Kohlehydratgehalt der Faeces berechnet als Stärke zeigt sich während des Wassertrinkens constant vermehrt und zwar um 0,72 bis 10,93 g. Den grössten und gleichmässigen Unterschied ergiebt die Vergleichung der Werthe für die Fettausnützung; dieselbe ist wie die Kohlehydratausnützung in allen Fällen in der Wasserperiode verschlechtert. Bei den ersten 6 Patienten haben wir Verluste von 7,65 g bis 22,45 g, bei den beiden letzten von

Digitized by Google

1,76 und 0,42 g. Der Aschenrückstand ist in der Zeit der Wasserkur ein grösserer; die Vermehrung beträgt 1,04 bis 31,5 g. Dies erklärt sich ohne Weiteres, wenn man bedenkt, dass mit dem Brunnen in den 5 Tagen an anorganischen Bestandtheilen zwischen 18,52 bis 37,05 g aufgenommen wurden. Der Fall VIII fällt insoferne aus der Reihe, als die Menge Kothtrockensubstanz in der Wasserperiode trotz vermehrter Zahl der Stuhlgänge und des vermehrten Wassergehaltes derselben eine verminderte ist. Die Ausnützung der Nahrung ist daher bei ihm auch keine wesentlich verschlechterte.

Ueberblicken wir noch einmal die Summe der Ergebnisse, so besagt sie, dass bei einer leicht resorbirbaren Kost von geringem Calorienwerthe die Aufnahme von Marienbader Kreuz- und Ferdinandsbrunnen in den üblichen Mengen fast regelmässig eine Verschlechterung der Nahrungsausnutzung mit sich bringt auch dann, wenn von einer eigentlichen Abführwirkung nicht wohl die Rede sein kann. Freilich sind die zu Verlust gehenden Nahrungsmengen nicht gross. Die grössten beobachteten Verluste bei Fall II betragen in der ganzen Periode von 5 Tagen 4,22 g für den Stickstoff, 10,93 g für die Kohlehydrate und 17,29 g für das Fett oder in Prozenten der aufgenommenen Nahrungsmenge 0,13 für das Eiweiss, 0,37 für die Kohlehydrate, 1,27 für das Fett. Bei Umrechnung dieser Zahlen auf die übliche Kurzeit von 30 Tagen erhalten wir immerhin Werthe, welche Beachtung verdienen: bei Fall II wären die Verluste dann = 25,32 g Stickstoff, 65,58 g Kohlehydrate, 103,74 g Fett. In Verbindung mit den anderen Hilfsmitteln hat daher die Trinkkur ihr Recht und ihre Bedeutung.

Literatur.

Fornet, E., Experimentelle Beiträge über den Einfluss der glaubersalzhaltigen Mineralwässer auf den Stoffwechsel des thierischen Organismus. Ungar. med. Presse. VII. 26. Nach Schmidt's Jahrbüchern. 1903.

Löwy, E., Ueber die Entfettung durch die Marienbader Kur. Therap. Monatshefte. 1898. April.

v. Noorden, Die Fettsucht. Nothnagel's Handbuch.

Porges, M., Ueber Sulfatausscheidung beim Gebrauche alkalisch-salinischer Quellen. Deutsche med. Wochenschrift. 1905. Nr. 14.

Schmiedeberg, Osw., Grundriss der Arzneimittellehre.

Schmidt, Ad. und Strasburger, Die Faeces des Menschen im normalen und krankhaften Zustande.

Zörkendörfer, K., Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Sulfatquellen. Zeitschrift für Heilkunde. 1906. V.

Digitized by Google

XX.

Aus der medicinischen Klinik in Graz.

Ueber die durch Adrenalininjectionen an Kaninchen hervorgerufenen Gefässveränderungen und deren experimentelle Beeinflussung.

Von

Dr. **Fritz Falk**,
klin. Assistent.

Es ist bekannt, dass nach intravenösen Adrenalininjectionen bei Kaninchen eine schwere Schädigung der Aortenwand sowie der grösseren arteriellen Gefässe auftritt. Ich machte nun gelegentlich die Beobachtung, dass bei Adrenalinthieren, an denen gleichzeitig subcutane Injectionen von frischen Staphylokokken — Bouillonculturen in kleinen Dosen vorgenommen wurden, selbst nach lang ausgedehnter Verzuchszeit an den Gefässen des grossen Kreislaufs keinerlei oder nur minimale Veränderungen auftraten. Diese auffallende Erscheinung bildete den Ausgangspunkt zu vorliegenden Experimenten.

Die gewebsschädigende Wirkung von zu Versuchszwecken angewendeten Injectionen von Nebennierenextrakten war in der letzten Zeit, seitdem Josué als Erster auf diese Thatsache aufmerksam gemacht hat, der Gegenstand einer Reihe von Arbeiten. Die diesbezüglichen Untersuchungen wurden anfangs neben dem Hauptzweck der Nachprüfung noch zum Zwecke einer präcisen histologischen Definition und der Erkenntniss des pathologischen Processes vorgenommen. Im Brennpunkte des Interesses stand natürlich die Frage: Entspricht die auf diese Art bei Thieren erzeugte Gefässveränderung dem beim Menschen wohlgekannten Process der Arteriosklerose?

Die von den Untersuchern angewendete Methode war mit Ausnahme der Wahl des injicirten Nebennierenpräparates gleich. Es wurden Kaninchen mit Vorliebe in die Ohrvenen kleine Mengen der wirksamen Nebennierensubstanz durch längere Zeit eingeführt. Die einverleibten Dosen lagen innerhalb der Grenzwerthe von 0,03—2,0 g der Solutio 1 : 1000. Unmittelbar nach der Injection zeigten sich die Thiere aufgeregt, die Herz- und Lungenaction war beschleunigt. Die Thiere erholten sich nach wenigen Minuten. Bei länger ausgedehnter Injectionszeit magerten die Thiere beträchtlich ab, wurden apathisch; die Fresslust schwand mehr oder weniger. Manche Thiere gingen spontan zu Grunde, die anderen wurden nach beendeter Versuchszeit

Digitized by Google

getödtet. Bei der früher oder später vorgenommenen Section wurden leichtere oder schwerere Veränderungen an dem Gefässrohr hauptsächlich der Aorta sodann auch ihrer grösseren Zweige mit ganz wenigen Ausnahmen gefunden. Die Veränderungen bestanden in kleinen punktförmigen bis grossen plaqueartig sich ausbreitenden nekrotischen Herden in der Gefässwand. Die Herde waren am stärksten in der Aorta thoracica ausgebildet und je nach ihrem Alter verschieden. Frischere Herde waren dadurch zu erkennen, dass die Gefässwand an den Stellen verdünnt, pergamentartig durchscheinend, grau verfärbt und von innen gesehen napfförmig eingesunken war. Die Herde lagen in verschiedener Anordnung häufchenartig beisammen oder längs des Gefässverlaufs gestellt. Die älteren Veränderungen waren meist starr, incalcinirt und nach aussen stärker vorgebuchtet. Häufig steigerte sich diese Ausbuchtung bis zu Bildungen, die man als echte Aneurysmen erkannte.

Es lag nahe bei oberflächlicher Betrachtung dieser so typischen anatomischen Bilder an eine Identität oder Verwandtschaft mit den in der menschlichen Pathologie weit verbreiteten Process der „Arteriosklerose" zu denken. Thatsächlich hat Josué zur Bezeichnung des von ihm experimentell gesetzten Zustandes an den Gefässen den Begriff der Atheromatose herübergenommen. Exacte und eingehende histologische Studien haben aber bald die Unhaltbarkeit, die Unrichtigkeit dieser Identitätsvorstellung demonstirt. Das punctum saliens der Beweisführung dabei war der Nachweis, dass die Ausgangsschichte der Adrenalin-Veränderungen im Gegensatz zur menschlichen Arteriosklerose die mittlere, die Muskelschicht sei. Das primär Erkrankte wurde theils in den elastischen (Fischer, Scheidemantel), theils in den muskulösen Elementen (Erb) dieser Gefässschichte gefunden. In dieser nunmehr allseits bestätigten Thatsache liegt die differente Bedeutung des pathologisch-anatomischen Processes an den Gefässen der Versuchsthiere und des Menschen.

Mit Rücksicht auf die Verschiedenheit der Histogenese beider Bildungen wurde allgemein die Verwendung der Bezeichnung Arteriosklerose abgelehnt und die Veränderung erhielt andere Benennungen wie Arterionekrose (Erb, Koranyi) Arterienverkalkung (Fischer, Scheidemantel). Im Folgenden wurde die Bezeichnung Arterionekrose gewählt.

Bevor ich auf die Versuche selbst übergehe, erscheint es mir nothwendig, die Frage zu beantworten, ob ceteris paribus alle Kaninchen in gleicher Weise auf die Adrenalin-Injectionen reagiren. Es verdient in dieser Richtung zunächst hervorgehoben zu werden, dass die Erzeugung der Arterionekrose nach intravenösen Adrenalin-Injectionen fast regelmässig gelang. Von dieser Regel auszuschliessen ist zunächst eine kleine Anzahl der behandelten Thiere, die den Eingriff überhaupt nicht vertrug.

Jedoch ist der Prozentsatz der Thiere mit absoluter Intoleranz gegen die Adrenalin-Injection im Vergleich mit der grossen Zahl der Thiere, die auch grössere Anfangsdosen verhältnismässig gut vertragen, gering.

Andererseits reagirte ein kleiner Bruchtheil von Thieren nicht mit Gefässveränderungen in dem Maasse, wie sie für gewöhnlich beobachtet werden, selbst wenn sie eine verhältnismässig hohe Injectionsnummer hinter sich hatten. Eine Erklärung für dieses refractäre Verhalten, für diese relative Gewebsfestigkeit der Gefässmedia gegenüber der nekroti-

Digitized by Google

sierenden Einwirkung der eingeführten Nebennierenpräparate konnte von den betreffenden Beobachtern nicht gegeben werden.

Es ist wohl möglich, für diese Reactionsverschiedenheit individuelle oder Rasseneigenheiten innerhalb des Artcharacters von lepus cunniculus domesticus verantwortlich zu machen. Man experimentirt ja heutzutage mit einer grossen Anzahl von Spielarten, die theils neu durch künstliche Züchtung entstanden sind, theils als fremde Rassen eingeführt wurden; unter den letzteren insbesondere das französische oder das grosse Widderkaninchen. In Folge dessen mögen sich die verschiedensten unbeaufsichtigten Kreuzungen, alle möglichen Mischungen vollzogen haben, so dass man in seinen Experimentirthieren kaum einheitliches oder gleiches Blut finden wird. Bei grösserem Bedarf lässt sich auch die Vorsichtsmasssregel, alle Thiere womöglich einer Zucht zu entnehmen, nicht immer durchführen. Dies ist der uncontrolirbare Factor beim Abwägen und Vergleichen von verschiedenen Graden experimentell erzeugter Veränderungen. Dagegen lassen sich die Wartungs- und Fütterungsverhältnisse, die möglicher Weise auf das Resultat der Experimente einen Einfluss haben könnten, controliren und bestimmen. Nach dem, was in der Literatur über Injectionsversuche mit Adrenalin und deren Effect auf den Kaninchenorganismus niedergelegt ist, möchte ich fast glauben, dass wir in Oesterreich oder in Ungarn (Koranyi) günstiger dran sind, indem wir es scheinbar mit Thieren von geringeren Rassenverschiedenheiten und einheitlicheren Resultaten zu thun haben. Trotzdem muss ich zugeben, dass ich auf Thiere gestossen bin, die in dem einen oder in dem anderen Sinne sich dem durchschnittlichen reactiven Verhalten nach gleichen Adrenalin-Injectionen nicht unterordneten.

Ich habe im Verlauf meiner Versuche an 70 Kaninchen gearbeitet. Von den zahlreichen mit Adrenalin Behandelten sah ich nur an einem Thier, trotz einer Injectionszahl von 31, nur wenige Spuren von Arterionekrose. Bei den anderen Kaninchen beobachtete ich in der Regel nach 18—20 Injectionen ausgebreitete und gehäufte mehr oder minder verkalkte Nekrosen.

Es kamen drei im Handel vorräthige Nebennierenpräparate zur Anwendung: Adrenalin Takamine, Klin und das Suprareninum hydrochloricum der Firma Hoechst a. Main. In ihrer Wirksamkeit sind sie nicht wesentlich verschieden[1]). Von der Solutio 1 : 1000 genügten zur täglichen Einspritzung 2—3 Tropfen (durchschnittlich 0,15 g), die in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen wurden. Diese Dosis wurde von den meisten Thieren gut vertragen, und der oben erwähnte Grad von Veränderungen beobachtet. Da die wirksame Substanz der Präparate an der freien Luft von ihrer Wirksamkeit einbüssen, wurden kleine Fläschchen, die bald aufgebraucht waren, verwendet.

Es wurde der Ueberblick über die Abweichungen von den für gewöhnlich auftretenden gröberen Reactionen, die das intravenös eingeführte Nebennierenextract im Organismus der Versuchsthiere auslöst, ausdrücklich betont, weil die folgenden Experimente in ihrer Bewerthung auf gewisse als Norm aufgestellte reactive Befunde an den Adrenalin-Thieren fundirt sind. Zu diesen Reactionen gehört einerseits die kurze, aber ausgiebige Blutdrucksteigerung, und andererseits die pathologisch-anatomischen Veränderungen an den Gefässen, und zwar diese als das augenfälligste

1) Da mir von der Firma Hoechst a. M. in liebenswürdiger Weise Probefläschchen überlassen wurden, so wurden die Versuche grösstentheils mit diesem Nebennierenpräparat angestellt.

Digitized by Google

Kriterium für die stattgehabte histiogene Adrenalinwirkung. (Die anderweitigen Textur-Schädigungen der Organe, sowie die hier und da beobachtete Glykosurie lasse ich hier bei Seite.) Wenn auch die ersten Kennzeichen, das erste Auftreten von Gefässerkrankung bei blosser Nebennierenextract-Behandlung an keine fixe Injectionsziffer gebunden ist, und individuelle Schwankungen auch bezüglich des Grades der Mediaveränderungen bei gegebener Versuchsdauer zu erwarten waren, so hat sich mir doch ein bestimmtes Stadium der pathologisch-anatomischen Veränderungen innerhalb abgetheilter Grenzen von Injectionszahlen als Durchschnittsstadium ergeben. Im Vergleich mit diesem Durchschnittsgrade der arterionekrotischen Veränderungen als jeweiliges Controllpräparat wurden die Veränderungen bei den einzelnen Versuchsabänderungen abgeschätzt. Ausserdem wurde mit jeder Versuchsserie immer ein Controllthier zum Vergleich herangezogen.

Experimenteller Theil.

Im Verlaufe von Experimenten, die einer anderen Fragestellung galten, fiel mir zunächst an 2 Kaninchen, die mit Adrenalin intravenös und mit einer Bouilloncultur von Staphylokokken subcutan eingespritzt worden waren, auf, dass trotz einer Anzahl von 38 Adrenalin- (und ebensovielen Staphylokokken-) Injectionen an der Aorta die bekannten nekrotischen Bilder fehlten, während an anderen 2 Thieren, die nur Adrenalin eingespritzt bekommen hatten, schwere Schädigungen mit Ektasien und Verkalkung an der Aorta bis hinab zur Verzweigungsstelle in die beiden Iliacae sichtbar waren.

Es galt zunächst zu untersuchen, ob wirklich der Culturinjection eine derartig beeinflussende Rolle zukommt, und ob sich bei systematischer Durchführung der Versuche und an einem grösseren Material die Richtigkeit obiger Erscheinung bestätigt. Es wurde zu diesem Zweck einer Reihe von Kaninchen durchschnittlich 0,15 g Adrenalin pro dosi in die Ohrvene eingespritzt. Gleichzeitig bekamen die Thiere unter die Haut je 1 ccm einer 24stündigen Bouilloncultur eines Stammes von Staphylococcus aureus, der von der Leiche uud zwar bei einer Mischinfection nach abgelaufenem Erysipel gezüchtet worden war. Die Thiere gingen jedoch, da, wie das Experiment lehrte, ein hochvirulenter Stamm vorlag, schon nach wenigen Injectionen unter den Erscheinungen von Allgemein-Sepsis und serofibrinöser Entzündung der Serosahäute zu Grunde. In der Folge wendete ich daher andere Stämme an, deren geringere vitale Energie und Giftigkeit vorher an Thieren durch Injection in die Peritoncalhöhle ausprobirt wurde. Von diesen Thieren konnten mehrere länger am Leben erhalten werden. Das Resultat dieser Versuchsreihe ist im Nachfolgenden ersichtlich:

Thier 13, Gewicht 2000 g, bekam im Verlauf eines Monats 18 Adrenalin- und 17 Staphylokokken-Bouilloncultur-Injectionen. Tod spontan. Subcutan zahlreiche zumeist abgesackte Abscesse mit schmierigem Kaninchenei ter. Die Aortenwand vollkommen frei bis auf einen isolirten Plaque in der Gegend der Abzweigung der Nierenarterien. Diese selbst, sowie die Carotiden, die Iliacae waren makroskopisch intact.

Digitized by Google

Thier 14, Gewicht 1910 g, Adrenalin-Injectionen: 21, Staphylokokken-Injectionen: 17. Versuchszeit 38 Tage. Tod spontan. Die Aorta thoracalis zeigt makroskopisch keine Veränderungen, in ihrem abdominellen Antheil sieht man in der Höhe des Abgangs der linken Nierenarterie eine 3 mm im Durchmesser enthaltende nekrotische Stelle, die pergamentartig und leicht dellenförmig eingesunken ist. Keine Verkalkung, die Intima darüber ist glatt. In der Art. coeliaca unmittelbar nach der Abzweigung von der Aorta befinden sich 4 stecknadelkopfgrosse, nekrotische Herde, die zarte Verkalkung aufweisen. Die übrigen Gefässe nicht verändert.

Thier 16, Gewicht 2360 g. Adrenalin-Injectionen: 18, Staphylokokken-Injectionen: 18. Versuchsdauer: 34 Tage. Tod spontan. Die Gefässwandung der makroskopisch zugänglichen arteriellen Gefässe ist nicht verändert. Die Aorta vollkommen frei von Nekrosen.

Thier 18, Gewicht 1650 g. Adrenalin-Injectionen: 10, Staphylokokken-Injectionen: 10. Tod spontan. In den Organen multiple Abscesse. Die Aortenwandung sieht an einer kleinen Stelle im thorakalen Antheil etwas verdünnt aus. Makroskopisch lässt sich nichts weiter darüber aussagen. Die grösseren Gefässe nicht verändert.

Thier 19, Gewicht 1950 g. Adrenalin-Injectionen: 11, Staphylokokken-Injectionen: 11. Tod spontan. Die Aorta zeigt einen 1 mm grossen nekrotischen Herd, ist sonst gehörig beschaffen, ebenso die übrigen Gefässe.

Controlthiere. Thier 4, Gewicht 2260 g. Adrenalin-Injectionen: 27. Tod spontan. Die Aorta zeigt von den Klappen am Herzen bis zur Gabelung in die Iliacae zahllose kleinste, grössere und zu grossen Plaques confluirende Herde. Dieselben sind zumeist verkalkt, schüsselförmig eingesunken, einzelne sind aneurysmatisch ausgebuchtet. An den übrigen Gefässen ist makroskopisch nichts zu sehen.

Thier 25, Gewicht 1620 g. Adrenalin-Injectionen: 18. Das Thier wird in relativem Wohlbefinden getödtet. An der Aorta folgende Veränderungen: 1 cm oberhalb der Aortenklappen sieht man neben verkalkten und leicht ausgebuchteten nekrotischen Plaques, einige stecknadelgrosse, in das Gefässinnere leicht vorragende verkalkte Herde, die der Gefässwand wie aufgelagert erscheinen. Am Arcus und an der Aorta thoracica descendens befinden sich grössere Herde, die mit kleineren zu Häufchen angeordnet sind. Die Aorta abdominalis und die grösseren Gefässe sind frei.

Thier 5, Gewicht 1560 g. Adrenalin-Injectionen: 5. Tod spontan. Die Aorta ist am Arcus und im absteigenden Schenkel durch segmentarisch angeordnete nekrotische Stellen verändert. An diesen Stellen ist das Gefässrohr leicht erweitert, so dass auf ein enges normales, ein erweitertes verändertes Stück folgt. Unterhalb des Zwerchfellniveaus sieht man an den Gefässen nichts Pathologisches.

Es möge hier hinzugefügt sein, dass längere Zeit hindurch mit blossen Staphylokokken-Injectionen behandelte Thiere niemals Spuren von Arterionekrose aufwiesen.

Aus diesen Versuchen, von denen einige Stichproben hier angeführt sind, habe ich zunächst die Ueberzeugung gewonnen, dass die Beobachtung, wonach das Zustandekommen der Adrenalinveränderungen an den Gefässen durch Injectionen von Staphylokokken-Culturen beeinflusst wird, keine trügerische, dem Zufall unterworfene Beobachtung war. Wenn auch die eigenartigen nekrotischen Herde bei den Adrenalin-Staphylokokkenthieren nicht vollkommen ausblieben, wie es jene zwei ersten Versuche zeigten,

Digitized by Google

so beschränkten sie sich doch der Zahl und der Ausbreitung nach auf so minimale Veränderungen, dass eine quantitative Differenz in der Gefässerkrankung dieser Thierreihe und der Controlreihe nicht zu leugnen war. Die Staphylokokkenthiere gingen meist früher ein als die Adrenalinthiere. Sie erlagen dem sich schliesslich verallgemeinernden septischen Process. Es könnte der Einwand gemacht werden, dass die Experiment-Periode zu kurz sei; dass die Ausbreitung des Processes durch den frühzeitigen Exitus abgeschnitten werde. Abgesehen davon, dass ja auch die Thiere mit 2monatlicher combinirter Injectionsbehandlung und davon einer Adrenalin-Injectionszahl von 38 nur kleine Herde am Arcus erkennen liessen, habe ich mich an den später noch zu erwähnenden Controlthieren überzeugt, dass im Durchschnitt 16—18 Adrenalin-Injectionen (à 0,15 g, sol. 1 : 1000) genügen, um ziemlich stark ausgebildete Adrenalin-Nekrosen mit vollständiger Kalkincrustation hervorzurufen. Es ist daher nicht unbedingt nöthig, zu Vergleichszwecken länger injicirte Thiere heranzuziehen. Sind die Thiere in normaler Weise für das Adrenalin-Gift empfänglich, d. h. tritt anatomisch Gefässalteration ein, so documentirt sich diese Empfänglichkeit in der Regel schon nach der 10. Injection. In dem einen Falle (Thier 5) fanden sich schon nach 5 Injectionen ziemlich vorgeschrittene Gewebsstörungen an der Aorta. An einem einzigen Thier, das ausgesprochene angeborene Toleranz gegenüber Adrenalin-Einspritzungen zeigte, dessen Gefässmedia der nekrotisirenden Schädigung mit mehr Erfolg widerstand, war dieselbe auch nach viel länger währender Behandlung noch relativ intact. Die grosse Menge der übrigen Kaninchen jedoch stand in ihrem Verhältniss zur histopathologischen Adrenalin-Wirkung auf der oben erwähnten Durchschnittstufe. Daraus zog ich den Schluss, dass die quantitativ geringen Adrenalin-Veränderungen an den Gefässen der ausserdem noch mit Staphylokokken bearbeiteten Thiere, keine Folge abgekürzter Versuchsdauer, sondern eine Folge der Einwirkung der injicirten Kulturen sind.

Schon bei blosser Betrachtung der Aorten dieser letzteren Thiere und namentlich mit Rücksicht auf den Charakter der Adrenalin-Veränderung als Gewebsnekrose, d. h. als das morphologische Aequivalent von Gewebstod, findet die Vorstellung, dass an den Gefässen der Adrenalin-Staphylokokkenthiere Gewebsveränderungen durch auf dem Wege der Regeneration ersetztes normales Gewebe wieder verdeckt würden, keinen Halt. Es kann sich somit nur um eine Hemmung der Bildung von Gewebsschädigungen, resp. um eine Paralysirung derjenigen Componenten der Adrenalin-Wirkung handeln, die die pathologischen Structurveränderungen bedingen.

Diese Ueberlegung führt logischer Weise zu einer Analyse der Adrenalin-Wirkung auf den Organismus der Versuchsthiere.

Von den vielseitigen eingehend studirten Wirkungen der Nebennierenextracte auf den thierischen Organismus interessiren in unserem Falle zwei Erscheinungen: die evidente blutdrucksteigernde und die supponirte toxische Eigenschaft.

Die Blutdrucksteigerung als Eigenschaft der wirksamen Nebennierensubstanz wurde gleichzeitig von Oliver, Schäfer und von Cybulski und Szymonowicz

Digitized by Google

entdeckt. Von ihnen stammen auch die ersten ausführlichen experimentellen Angaben. Der Angriffspunkt für das blutdrucksteigernde Princip war den ersteren Autoren das periphere Gefässsystem, während die letzteren die Blutdrucksteigerung ausschliesslich auf eine Erregung des vasomotorischen Centrums bezogen. Die weiteren Nachprüfungen (Velich, Biedl, Fränkel, Gottlieb, Pick u. a.) gaben der ersten Auffassung Recht. Heute unterliegt es keinem Zweifel, dass der erhöhte Blutdruck eine Folge der Gefässcontraction ist, und dass diese durch directe Einwirkung des Adrenalins auf die peripheren Gefässe zu Stande kommt. Es wurde auch die Frage nach dem unmittelbaren Angriffspunkt einem experimentellen Studium unterzogen. Wirkt das Adrenalin direct auf die glatte Muskelfaser der Gefässwand ein oder werden die Nervenendigungen der Vasoconstrictores erregt? Gottlieb sowie Heinz zeigten, dass, selbst wenn bei Durchleitung von Chloralhydrat durch die Gefässe diese maximal erweitert waren, d. h. der vasomotorische Endapparat gelähmt war, Nebennierenextract die Gefässwand dennoch zur Contraction brachte. Läven verwendete bei seinen Versuchen als Präparat zur Lähmung der vasoconstrictorischen Nervenendigungen das Curarin (Böhm). Frösche damit vergiftet, zeigen maximale Erweiterung der peripheren Gefässe. Läven giebt nun an, dass die gefässcontrahirende Wirkung des Adrenalin an diesen Thieren in gleicher Stärke erfolgt, wie an normalen Fröschen. Aus diesen Versuchen kann der Schluss gezogen werden, dass die Adrenalinwirkung eine Gefässmuskel-Wirkung ist.

Das Phänomen der Blutdrucksteigerung lässt sich leicht mit Hilfe eines Manometers, das mit einem Kymographion in Verbindung gebracht wird, graphisch demonstriren. Die Canüle wird in die Carotis eingeführt und der Blutdruck in der Aorta gemessen.

Versuch 1. Kaninchen 2500 g schwer. (Das Thier bekam vor Beginn des Versuches 15 ccm 10proc. Urethanlösung mittels Schlundsonde. Die narkotisirende Wirkung trat nach 15 Min. ein.) Normaler Blutdruck 95 mm Hg. In die Ohrvene wird Suprarenin (2 Tropfen in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung) injicirt. Nach ca. $^3/_4$ Min. steigt der Blutdruck fast senkrecht, erreicht nach $^1/_2$ Minute den Höhepunkt 165 mm Hg und fällt allmählich wieder ab, bis er nach Verlauf von 12 Min. den tiefsten Punkt erreicht hat. Blutdruck hier 35 mm Hg. Nach weiteren 15 Min. steigt er wieder bis annähernd zur Norm. Die Pulswellen werden im Anstieg grösser, extensiver. Auf der Höhe sind sie am grössten. Im Abstieg kehren sie wieder zur ursprünglichen Form zurück. Die Pulsfrequenz ändert sich dem Umfang der Pulswelle entsprechend; mit den grösseren Pulswellen wird der Puls träger, mit den kleineren Pulswellen wird er beschleunigter. Diese Aenderung des Pulses ist der Effect der Vaguswirkung des Adrenalin. Nach Durchschneiden beider Vagi bleibt sie aus.

Ein zweiter Versuch wurde an einem mit 31 Adrenalin-Injectionen vorbehandelten Thiere, dessen Aorta zahlreiche nekrotische Herde aufwies, vorgenommen. Das Resultat war nicht wesentlich verschieden.

Gewicht 1100 g. Anfangs-Blutdruck 80 mm Hg, nach der Injection steigt der Druck auf 170 mm Hg. Im Druckabfall ist der niedrigste Druckpunkt 40 mm Hg. Nach weiteren 15 Min. steigt der Blutdruck wieder bis 75 mm Hg. Die Schwankungen der Pulswelle und der Pulsfrequenz sind hier nicht so schön, wie in Versuch 1 zu sehen.

Soviel von der Blutdruck steigernden Wirkung des Nebennierenextraktes.

Die Existenz einer diese Wirkung begleitenden toxisch wirkenden Componente ist erst in neuerer Zeit, seitdem man die Gefässveränderungen nach intravenösen Adrenalin-Injectionen kennt, in den Vordergrund gerückt. Gerade in jenen degenerativen Processen wurde ein morphologischer Index für das Vorhandensein auch eines toxischen

Digitized by Google

Princips der Nebennieren-Substanz erkannt. Schon Josué bezweifelt die Möglichkeit, dass die durch den gesteigerten Blutdruck erhöhte Inanspruchnahme, die functionelle Ueberlastung der Gefässwandung der grösseren Gefässe einzig und allein verantwortlich zu machen sei. Ebenso weist Erb darauf hin, dass eine befriedigende Erklärung für die Aortenerkrankung in dem mechanisch-functionellen Moment allein nicht zu finden sei. Er denkt an eine direkte Giftwirkung auf die platten Muskelzellen der Gefässwand. Zur selben Anschauung gelangt Fischer, der nach Versuchen, mit anderen rein toxischen Substanzen die gleichen Veränderungen zu erzeugen, von positiven Resultaten berichtet. Von Braun wurde Adrenalin plus Amylnitrit zugeführt und nach wiederholten Injectionen verkalkte, nekrotische Herde beobachtet. Die Blutdruckmessung hatte ihm vorher gezeigt, dass die drucksteigernde Wirkung des Adrenalin durch das Amylnitrit vollkommen ausgeschaltet wurde. Es war nach Braun bei der Genese der pathologischen Structurveränderungen aetiologisch nur die toxische Componente wirksam.

Aus den Erfahrungen und den angeführten Versuchsresultaten halte ich vorläufig das eine fest, dass die Nebennierenextracte nicht nur einen blutdrucksteigernden, sondern auch einen giftigen Körper enthalten.

Nachdem ich an allen mit frischen Staphylokokken-Culturen und Adrenalin behandelten Thieren eine Bestätigung der Annahme gefunden hatte, dass durch die gleichzeitige Mitinjection dieses Eitererregers die Adrenalin-Veränderungen an ihrem Entstehen gehindert, resp. gehemmt werden, so ging ich daran, die immerhin auffallende Erscheinung experimentell zu analysiren. Es galt zunächst die Frage zu beantworten: Welchem wirksamen Princip des Nebennierenpräparates vermag der Effect fortgesetzter Staphylokokken-Einspritzungen im Organismus des Kaninchens entgegenzuwirken, dem blutdrucksteigernden oder dem toxischen?

Es ist bekannt und an experimentell inficirten Thieren bestätigt, dass Infectionskrankheiten mit Kreislaufstörungen und starker Blutdrucksenkung einhergehen. Der Abfall des arteriellen Druckes wurde auf Schädigung des Herzens durch die Bakterien resp. durch ihre Stoffwechselproducte zurückgeführt. Romberg und seine Mitarbeiter zeigten jedoch an mit virulenten Bakterien inficirten Kaninchen, dass die Thiere in dem Stadium der Vergiftung, in dem der Blutdruck eclatante Tendenz zum Sinken zeigte, noch einer ausgiebigen Herzarbeit fähig waren. Beim Versuch, mechanisch, durch Abschnüren der Aorta, auf den Blutdruck einzuwirken, konnten sie eine zeitlich annähernd gleich lang anhaltende und gleich grosse Blutdrucksteigerung erzielen, wie an gesunden Thieren. Sie schliessen daraus, dass in solchen Fällen das Sinken des Blutdrucks kein Zeichen einer pathologisch herabgesetzten Leistungsfähigkeit des Herzmuskels sei, sondern durch Lähmung des Vasomotoren-Centrums zu Stande komme.

Die eben erwähnten Experimente sind nicht speciell auf die Staphylokokken-Infection, auf die Infection mit diesen typischen Eiterbildnern ausgedehnt worden. Infolge der verhältnissmässig geringen Virulenz dieser Art von Kleinwesen Kaninchen gegenüber sind die

Digitized by Google

erwähnten Beobachtungen über die schweren consecutiven Kreislaufstörungen nicht direct auf meine Fälle anwendbar. Ich musste vielmehr trachten, durch vorsichtige Dosen von Staphylokokken-Culturen das Thier durch einen längeren Zeitraum am Leben zu erhalten und zu eruiren, ob und welcher Art die Kreislaufstörungen sind, und ob der periphere Widerstand, der durch die Gefässcontraction nach einer Adrenalin-Injection zu Stande kommt, von den Staphylokokkenthieren durch eine erhöhte Herzleistung in gleicher Weise überwunden wird, wie von gesunden Thieren. Tritt eine gleich hohe und gleich andauernde Blutdrucksteigerung ein, das heisst, ist durch die chronische Staphylokokken-Infection kein Status gesetzt worden, der die Adrenalin-Drucksteigerung beeinflusst, dann ist es klar, dass die das Entstehen der Adrenalin-Veränderungen an der Aorta hemmende Ursache nicht in einer Gegenwirkung gegenüber dem blutdrucksteigernden Princip gelegen sein kann.

Einem entsprechend lang mit Staphylokokken vorbehandelten Thier wird der Blutdruck mittels Manometers gemessen und die Druckänderung nach Adrenalinzufuhr in der Dosis wie in Versuch 1 und 2 abgelesen.

Thier 56, Gewicht 1950g, Dauer der Vorbehandlung: 2 Monate. Blutdruck vor der Adrenalin-Injection 110 mm Hg. Nach intravenöser Einspritzung von 2 Tropfen Adrenalin steigt der Blutdruck auf 150 mm Hg. Der arterielle Druck hält sich eine Zeit lang auf dieser Höhe und fällt dann unter den Anfangsdruck ab. Vor dem Versuch einer Wiederholung der Injection tritt Exitus ein. Das Herz schlägt noch. Es scheint hier die Blutdrucksteigerung hinter der für gewöhnlich bei normalen Thieren beobachteten zurückgeblieben zu sein, ob in Folge einer verminderten Herzleistung oder aus anderen Gründen, darauf wird später noch eingegangen.

Dem Ergebniss dieser Versuche lässt sich soviel entnehmen, dass die blutdrucksteigernde Componente des Adrenalin in ihrer Wirksamkeit durch die Staphylokokken-Injectionen nicht wesentlich geschwächt wird. Somit bleibt es Aufgabe der weiteren Prüfung, ihre Einwirkung auf die zweite, die toxischen Componente zu präzisiren.

Schon kurze Zeit nach der subcutanen Injection einer jungen Bouillon-Cultur von Staphylokokken kommt die Entwicklung eines septischen Abscesses an Ort und Stelle der Injection zur Beobachtung. Um das Kokkenmaterial im Gewebe bildet sich ein reactiver Entzündungshof, massenhafte Leukocyten werden gegen die eingedrungenen Mikroben mobilisirt und wandern an der Reizstelle aus. Untersucht man das Blut auf seine weissen Blutkörperchen hin (mit Ausschluss einer störenden Verdauungsleukocytose) so findet man die Zahl derselben gegenüber der Norm ungefähr im Verhältniss der Ausdehnung des localen Processes vermehrt. Die Hyperleukocytose ist jedenfalls ein ständiges und markantes Phänomen im Reactionsstadium der inficirten Thiere. Eine weitere constant auftretende Begleiterscheinung ist die Erhöhung der Temperatur. Im Rectum gemessen findet man diese durchschnittlich um 1 °—1,5 ° erhöht. An dem Befinden der Thiere ändert sich zunächst nichts, ihre Fresslust hat nicht gelitten. Behalten die Mikroben, sei es wegen der eingeführten Menge oder ihrer Virulenz die Oberhand im Kampfe gegen die Schutzkörper des Organismus, so

Digitized by Google

kann sich der septische Process verallgemeinern, es bilden sich Abscesse in den inneren Organen, und die Thiere gehen ein. Der Tod derselben kann beschleunigt werden dadurch, dass man als Infectionsmaterial nicht junge 24stündige, sondern ältere Bouillonkulturen verwendet; denn hier sind neben vegetativ intacten und vermehrungsfähigen Individuen noch Ausscheidungs- und Zerfallsproducte der Bakterienleiber enthalten. Diese im Nährsubstrat angesammelten Producte sind giftig, eine Eigenschaft, die sich im Verlaufe der Untersuchungen noch an einer anderen Erscheinung bemerkbar machte, von der im Weiteren die Rede sein wird.

Es galt nun, die im Organismus manifest werdende Reaction der Staphylokokken-Infection: die chemotaktische, die Temperatur steigernde und eventuell den Einfluss der Bakterientoxine in ihrer Einwirkung auf die Adrenalin-Injectionen resp. auf die Adrenalin-Veränderungen an den Gefässen gesondert zu prüfen. Die Prüfung wurde gleichzeitig in Angriff genommen. Ich nahm neben intravenösen Einspritzungen des Nebennierenextractes subcutane Injectionen von Substanzen vor, deren positiv chemotaktisches Verhalten zu den weissen Blutkörperchen bekannt ist. Andererseits wurden Adrenalinthiere zeitweise in einem Wärmekasten von 37,5° belassen, und auf diese Weise ihre Körpertemperatur im Durchschnitt auf 40,3° erhöht. Schliesslich befreite ich mit Hülfe von Bakterienfilter Bouillonculturen, die bis 30 Tage im Brutofen gestanden hatten, von den Bakterienleibern und verwendete zur Einverleibung unter die Haut das mit den gelösten giftigen Substanzen beladene Filtrat.

Die Erscheinung der Chemotaxis d. i. die Eigenschaft der Leukocyten, durch von Fremdkörpern ausgehende chemische Reize angelockt zu werden, wurde von vielen Forschern geprüft und auf ein ausgedehntes Material solcher die weissen Blutkörperchen anlockender Substanzen ausgedehnt. Pfeffer hat diese Erscheinung als Erster eingehend untersucht und ihr die Bezeichnung positive Chemotaxis gegeben im Gegensatz zur negativen Chemotaxis, die Eigenschaft auf kleine Organismen abstossend einzuwirken. Leber hat diese Verhältnisse in seinem Werke „Die Entstehung der Entzündung" am Kaninchenauge mit den verschiedensten Präparaten studirt. Am ausgesprochensten erhielt er das Phänomen der pos. Chemotaxis bei Verwendung von Gummi gutti, Krotonöl, Terpentinöl und von Bakterienculturen, insbesondere von Staphylokokkenculturen. Mit den ersten drei Körpern machte er die Erfahrung, dass ihre chemotactische Wirkung anfangs durch die nekrotisirende Wirkung beeinträchtigt wurde. Je mehr die letztere durch entsprechende Verdünnung abgeschwächt wurde, desto stärker kam die erstere zur Geltung. Sehr interessante Untersuchungen mit wichtigen Befunden hat Büchner gemacht. Er bearbeitete die Bakterienleiber von Kartoffelculturen, stellte sich aus deren Körpersubstanz Eiweissstoffe, nach ihm Bakterienproteine genannt, dar und prüfte nun diese Substanzen. Er fand, dass diese Stoffe die eigentlichen Träger der chemotactischen Reizwirkung der Bakterienculturen sind. Neben Abbauproducten von thierischen Eiweisskörpern zog er Pflanzenkaseine, mit denen Bakterienproteine grosse chemische Verwandtschaft haben, in das Bereich seiner Versuche. Glutenkasein (Aleuronat) aus Weizenkleber dargestellt, erwies sich als im hohen Grade positiv chemotactisch.

Durch diese Erfahrungen waren mir eine Menge von Mitteln in die Hand gegeben, ein mehr oder weniger reines Experiment einer Hyperleukocytose von anderen Nebenwirkungen der Staphylokokkeneinspritzungen

Digitized by Google

zu trennen. Vor allem konnte ich die Proteine der Leibessubstanz der Staphylokokken isoliren und subcutan injiciren. Es wurde in den folgenden Versuchen von allen erwähnten Mitteln Gebrauch gemacht. Es wurden subcutan einverleibt: Terpentinöl, Gummi gutti, Krotonöl, abgetödtete Staphylokokkenleiber, Aleuronatbrei, und Pyocyaneusprotein intravenös. Im Laufe der Injectionsversuche wurden den Thieren aus der Ohrarterie von Zeit zu Zeit Blutproben entnommen und die Zahl der Leukocyten gezählt. Ich fand sie in allen Fällen gegenüber den normalen Verhältnissen erhöht; im Durchschnitt um das Doppelte. Die Blutentnahme erfolgte ca. 16 Std. nach der Fütterung, die Zählung wurde in der Thoma-Zeiss'schen Zählkammer vorgenommen.

Thier 25. Gewicht 1950 g. Versuchsdauer 3 Wochen. Das Thier bekommt 15 Adrenalin-Injectionen à 3 Tropfen in die Ohrvene, ausserdem 15 Injectionen von möglichst reinem Terpentinöl à 3 ccm unter die Haut. Tod spontan. Das Unterhautzellgewebe namentlich der unteren Bauchpartien ist durchtränkt von einer getrübten, wie serösen Flüssigkeit, die nach Terpentin riecht. Die Wandung der Aorta und der grösseren Gefässe ist frei von irgend welchen Veränderungen.

Thier 26. Gewicht 1785 g. Nach 3 Adrenalin- und 3 Terpentinölinjectionen erfolgt Tod spontan, ohne bestimmte Ursache. Subcutan in der Gegend der Injectionen kleine sterile circumscripte Abscesse. Gefässe frei.

Thier 30. Gewicht 1800 g. Versuchsdauer 10 Tage. Das Thier bekommt 8 Suprareninjectionen à 2 Tropfen und 6 Injectionen Gummi gutti (als Aufschwemmung) à $1^1/_2$ cm unter die Haut. Schon nach der 3. Injection tastet man entsprechend den Injectionsstellen derbe Knoten und Stränge. Die Haut ist darüber nicht verschiebbar, nicht abhebbar. Das Thier ist hier sehr empfindlich; es frisst wenig und macht gegenüber den anderen Thieren einen sehr decrepiden Eindruck. Gewichtsverlust von 1800—1900 g. Section: Im Unterhautzellgewebe stellenweise in dicker Schicht serös eitriges Exsudat, ausserdem hämorrhagische und nekrotische Partieen. Die abdominalen Wandschichten sind stellenweise bindegewebig mit einander verwachsen. Die Färbung des subcutanen Gewebes ist theils entzündlich roth, theils gelblich grün von den Gummi gutti-Körnern herrührend. Von den eitrigen Partieen wird abgeimpft und dieselben keimfrei gefunden. Im Peritoneum etwas mehr klarer Flüssigkeit, in der Leber sind kleine weisse Herde zu sehen. Am Arcus und an der Aorta thoracica descendens sind zahlreiche verkalkte nekrotische Plaques ausgebreitet. Die Erweiterung des Gefässrohrs hier nicht so stark ausgebildet. Die kleineren Gefässe frei.

Thier 31. Gewicht 2370 g. Versuchsdauer 3 Wochen. 17 Suprarenin-Injectionen à 2 Tropfen; 12 Gummi gutti-Injectionen à $1^1/_2$ ccm. Gewichtsabnahme von 2370—1650 g. Tod spontan. Die Veränderungen unter der Haut so wie bei Thier 30, nur hochgradiger. Der Process der Abscedirung tritt in der Ausdehnung hinter der Ausbreitung der Gewebsnekrosen und den blutigen Suffusionen zurück. Das Peritoneum ist leicht gelblich-grün verfärbt (der Thierkörper bei der Section noch warm); in der Bauchhöhle spannen sich zwischen den Därmen feine spinnewebartige Fibrinfäden aus. An der Nierenoberfläche zahlreiche kleinste graue Pünktchen sichtbar. In der rechten Lunge ein ca. 1 cm grosser, grauer derber Knoten zu sehen, der von einer entzündlichen rothen Zone umgeben ist. Aehnliche kleinere Knoten finden sich im linken Unterlappen. Das Herz ist gross, links anscheinend hypertrophisch. Die Gefässe sind durchweg verändert. Die Aorta ist stark dilatirt und durch die verkalkte nekrotische Beschaffenheit der Gefässwand in ein vollkommen starres Rohr verwandelt, das sich aus einzelnen Platten zusammen-

Digitized by Google

setzt, zwischen denen nur kleine Inseln normaler Gefässwand zu erkennen sind. Die incrustirten Platten haben eine gelbliche und grünlich-gelbe Färbung. Die schweren Structurveränderungen reichen an Intensität abnehmend bis zu den Art. iliacae herab. Nierenarterien und Carotiden, letztere weniger stark, sind gleichfalls an dem degenerativen Process betheiligt. Das subcutane Entzündungsexsudat bakteriologisch untersucht ergab Keimfreiheit.

Thier 34. Gewicht 2170 g. Versuchsdauer 17 Tage. 14 Suprarenin-Injectionen à 2 Tropfen und 7 Injectionen von Krotonöl. Das käufliche Oleum crotonis wird $\overline{aa}$ mit Ol. olivarum gemengt und hiervon 3 Injectionen à 1 ccm und 4 Injectionen à $^1/_2$ ccm subcutan gemacht. Gewichtsabnahme von 2170—1500 g. Nach der 3. Injection tastet man unter der Haut ähnliche Knoten und Stränge, wie nach der Behandlung mit Gummi gutti. Die Haut fühlt sich schwartig an. In den subcutan gelegenen Schichten bilden sich narbige Gewebscontracturen. Durch solches festes Narbengewebe wird die rechte hintere Extremität im Bereiche des Oberschenkels an die seitliche Bauchwand fixirt. Nach der 7. Krotonöl-Injection i. e. 5 Tage ante exitum bemerkt man in der rechten Lendengegend einen ca. 2 cm grossen Defect der äusseren Haut. Die später erfolgte Section zeigte, dass von hier aus sich subcutan eine septische Abscesshöhle mit Fistelgängen entwickelt hatte. Die Hohlräume hatten unregelmässige, mit schmierig-eitrigem Belag versehene Wandungen und einen putriden Geruch. Im Peritonealraum mehr Flüssigkeit und Fibrinfäden. In den Lungen Abscesse und Blutungen. Durch die defecten Hautdecken war secundär eine Infection erfolgt. Die Aorta und die grösseren Gefässe sind sehr schwer verändert. Das Lumen ist im Ganzen erweitert und zeigt ausserdem an einzelnen Stellen umschriebene Ausbuchtungen. Mit Ausnahme des aufsteigenden Abschnittes und einer schmalen Zone oberhalb des Zwerchfellniveaus ist die Aorta bis weit hinab vollständig und typisch verändert.

Thier 35. Gewicht 2270 g. Versuchsdauer 8 Tage. 7 Suprarenin-Injectionen à 2 Tropfen und 6 Injectionen von Crotonöl. Gewichtsabnahme von 2270—1670 g. Tod spontan. Beide hinteren Extremitäten durch feste Schwarten an das Abdomen fixirt. Zwischen Peritoneum und der äusseren Haut breiten sich theils nekrotische und hämorrhagische Parthieen theils schwartige Verdickungen aus. Typische Abscesse sind nicht zu sehen. In den Organen makroskopisch kein auffallender Befund. Die Aorta thorac. abdom. ist zonenweise erweitert. Die Wandung hier rigid, mit verkalkten Plaques versehen. Die nekrotischen Veränderungen reichen bis gegen die Theilungsstelle in die beiden Act. iliacae hinunter.

Thier 32. Gewicht 2150 g. 3 Suprarenin-Injectionen à 3 Tropfen und 3 Aleuronat-Injectionen. Nach der 2. Injection Abortus, nach der 3. Injection blutige Stühle und Tod. Der Aleuronatbrei wurde in der üblichen Weise hergestellt. In 200 Aqu. dest. wurden 2 g Aleuronatmehl und 0,5 Amylum aufgenommen, 10 Minuten über der freien Flamme gekocht und schliesslich 1 Stunde im Dampftopf sterilisirt. Von diesem dünnflüssigen Brei wurden à 2 ccm subcutan injicirt. — Bei der vorgenommenen Section waren die Stellen der Injection im Unterhautzellgewebe durch umschriebene Hyperämien und an einer Stelle durch Bildung eines Abscesses markirt. Die Aorta intact.

Thier 33. Gewicht 2440 g. Versuchsdauer 3 Wochen. Nach 17 Suprarenin-Injectionen à 2—3 Tropfen und 17 Aleuronat-Injectionen à 2 ccm wurde das Thier geschlachtet. Gewichtsabnahme von 2040—1200 g. Subcutan fanden sich mehrere isolirte grössere Abscesse mit dem typischen meist schmierigen Inhalt; die Umgebung war leicht geröthet. Abscesse steril. Kein pathologischer Organbefund. Die Aorta und die grösseren Gefässe waren vollkommen frei von Veränderungen.

Thier 36. Gewicht 1850 g. Versuchsdauer 17 Tage. Das Thier bekam 12 Suprarenin-Injectionen à 2—3 Tropfen und 12 Aleuronat-Injectionen à 2 ccm.

Digitized by Google

Tod spontan. Gewichtsabnahme von 1850—1300 g. Im Unterhautzellgewebe sterile Abscesse so wie bei Thier 33. Die rechte Lunge war stärker geröthet, das Gewebe luftärmer (beginnende Pneumonie). Im Bauchraum fand sich eine kleine Menge Flüssigkeit und einzelne zarte Fibrinfäden vor. Im thoracalen Antheil der Aorta sind 3 punktförmige, nur durch ihre dunklere Nüance kenntliche, scheinbar ganz frische Herde zu sehen. Sonst war das Gefässsystem nicht verändert.

Thier 50, Gewicht 2000 g. Versuchsdauer 22 Tage. Das Thier bekam 17 Suprarenin-Injectionen à 2—3 Tropfen und 17 Aleuronat-Injectionen à 4 ccm. Tod spontan. Subcutan zahlreiche isolirte Abscesse (steril). Die Lungen ausser einzelnen grauen Punkten an ihrem Pleuraüberzug nicht verändert; Milz ist grösser. Herzgefässe stärker injicirt. Die Aorta, ihre grösseren Abzweigungen zeigen vollkommen gesunde Gefässwandung.

Thier 51, Gewicht 1550 g. Versuchsdauer 17 Tage. Das Thier bekam 13 Suprarenin-Injectionen à 2—3 Tropfen und 13 Aleuronat-Injectionen à 5 ccm. Subcutan grosse sterile Abscesse. Die rechte Lunge ist pneumonisoh infiltrirt. Die Trachealdrüsen sind etwas geröthet und geschwellt. An den Gefässwandungen sind keine Veränderungen sichtbar.

Thier 54, Gewicht 3200 g. Versuchsdaunr 1 Monat. Das Thier bekam 20 Suprarenin-Injectionen à 2—3 Tropfen und 20 Injectionen von ausgewaschenen und durch Kochen abgetödteten Staphylokokkenleibern, die in physiologischer Kochsalzlösung suspendirt waren. Die Injectionen dieser Staphylokokken-Proteïnsubstanzen wurden subcutan vorgenommen. Das Thier wurde durch Ausbluten getödtet. Im Unterhautzellgewebe mächtige, isolirte typische Abscesse. Das Gewebe um dieselben zeigt stärkere Gefässinjection. Kein wesentlicher Organbefund. Die Aorta ist mit Ausnahme einer veränderten Stelle unterhalb der Nierengefässe, die aus wenigen stecknadelkopfgrossen mortificirten Herden besteht, vollkommen frei. In der rechten Nierenarterie ebenfalls minimale Nekrosen.

Ein zweiter in derselben Weise wie bei Thier 54 unternommener Versuch fiel negativ aus; das Thier zeigte schon nach den ersten Adrenalin-Injectionen schwere allgemeine Reaction, und erholte sich nach jedem Eingriff nur allmählich. Entsprechend dem Allgemeinverhalten waren in der Aorta ziemlich reichliche Nekrosen zu sehen.

Thier 62, Gewicht 2500 g. Versuchsdauer 40 Tage. Das Thier bekam 20 Suprarenin-Injectionen à 3 Tropfen in einer Lösung von Pyocyaneusproteïn intravenös. — Dieses wurde nach der von Nencki, Buchner angegebenen Methode hergestellt. Von mit Pyocyaneus inficirten Kartoffeln wurden die Bakterienrasen vorsichtig abgestreift, mit etwas Wasser angerieben und mit der 50fachen Menge einer 0,5proc. Kalilauge so lange am Wasserbad erwärmt, bis die zäh schleimigen Flocken sich aufgelöst haben. Es wird filtrirt, aus dem Filtrat die Proteïne durch Zusatz von Essigsäure bis zur schwach sauren Reaction gefällt, am Filter zurückbehalten, gewaschen und in einer nicht allzu grossen Menge Wasser aufgenommen, zu der einige Tropfen Sodalösung hinzugefügt werden. In der leicht alkalischen Flüssigkeit gehen die Proteïne in Lösung. Von dieser braungefärbten Lösung, die vorerst sterilisirt wurde, wurden für jede Adrenalin-Injection 1 ccm statt der Kochsalzlösung verwendet. Eine vorausgeschickte Prüfung auf die chemotaktische Eigenschaft der Flüssigkeit hatte ein ausgesprochen positives Resultat. Nach beendeter Versuchszeit wird das Thier getödtet. Gewichtsabnahme von 2500 g auf 2100 g. Die Organe zeigten keinen auffälligen Befund. Bemerkenswerth war ein prallgefüllter, ampullenartig erweiterter Ductus thoracicus. Die Aorta und die abzweigenden Gefässe waren vollkommen frei von Nekrosen.

Thier 63, Gewicht 1750 g. Versuchsdauer 35 Tage. Das Thier bekam

Digitized by Google

17 Injectionen, à 3 Tropfen Suprarenin in 1ccm Pyocyaneusproteïnlösung. Tod spontan. Gewichtsabnahme von 1750—1100 g. Sectionsbefund wie bei Thier 62. In der Aorta und den grossen Arterien waren keine Veränderungen zu sehen.

Thier 64, Gewicht 1800 g. Versuchsdauer 40 Tage. Das Thier bekam 20 Injectionen, à 3 Tropfen Suprarenin in 1 ccm Pyocyaneusproteïnlösung. Tod durch Entbluten. Gewichtsabnahme von 1800 g bis 1300 g. Die Aorta und die grösseren Gefässe waren durchaus frei von Veränderungen.

Controlthier 39, Gewicht 1800 g. Versuchsdauer 3 Wochen. Das Thier bekam 17 Suprarenin-Injectionen à 2—3 Tropfen. Hierauf wurde es geschlachtet. Gewichtsabnahme von 1800 g bis 1500 g. Die Aorta zeigt zahlreiche bis zum Zwerchfell reichende längsgestellte, grösstentheils verkalkte nekrotische Plaques. Die übrigen Gefässe sind frei.

Dieser Versuchsserie entnehmen wir zunächst die gewiss interessante Entdeckung, dass nach gleichzeitiger subcutaner Einverleibung von Crotonöl und Gummi gutti die Structurveränderungen an den Gefässen eine ungeahnte Ausbreitung und Intensität erfahren, während die Thiere, die gleichzeitig Terpentinöl, Aleuronat, abgetödtete Staphylokokkenleiber und Pyocyaneusproteïne erhalten hatten, keine oder nur minimale Gefässerkrankung zeigten.

Die Resultate mit Gummi gutti und Crotonöl nähern sich dem Verständniss, wenn man zunächst die lokalen Reactionen im Unterhautzellgewebe betrachtet. Man hat es hier in erster Linie mit einer schweren nekrotisirenden Gewebsschädigung zu thun. Ein rascher und tiefgreifender Gewebstod steht im Vordergrund pathologisch-anatomischer Veränderungen, an dem sich in zweiter Linie, theils als Folgeerscheinung, theils auch unter dem directen Einfluss des Reizstoffes exsudative Entzündung mit Bildung eines zellig-fibrinösen Exsudates und weiterhin Bindegewebswucherung anschliesst, so dass das abgestorbene Gewebe zum Theil resorbirt und allmählich durch wucherndes und schrumpfendes Bindegewebe substituirt wird. Der tödliche Gewebstod ist bedingt durch directe chemische Einwirkung der schädlichen Substanz. Die schädigende Einwirkung kann auch an den zarten Gefässwandungen angreifen, wodurch Blutungen erklärt sind, wie ich solche an Ort und Stelle beobachtet habe. Das schädliche Agens bleibt jedoch nicht allein local an der Injectionsstelle beschränkt, sondern wird in die Blutbahn aufgenommen, gelangt zunächst in Leber und Lungen, und setzt hier metastatische Nekrosen mit demarkirender Entzündung, wie im Falle 31. Die schweren Veränderungen an der Aorta und den grösseren Gefässen deuten weiter darauf hin, dass das Gift auch in den arteriellen Kreislauf noch in solcher Concentration übergeht, dass es sich mit der gefässschädigenden Noxe des eingeführten Nebennierenextractes zu einer gesteigert qualificirten Schädlichkeit summirt. Der wirksame Bestandtheil im Crotonöl ist die Crotonolsäure, die theils frei, theils als gleichfalls wirksames Salz im Samenöl sich vorfindet. Das wirksame Princip im Gummiguttipräparat ist die Combogiasäure. Beide Stoffe sind nach Kunkel unter die chemischen Reizmittel „Acria“ einzureihen. Sie offenbaren sich in der Art ihrer directen Einwirkung auf die Gewebszelle wie Protoplasmagifte. In starker Verdünnung überwiegt der Ent-

Digitized by Google

zündungsreiz und es kommt vornehmlich zur Diapedese weisser Blutkörperchen. In der Concentration, wie sie in obigen Versuchen verwendet wurde, hat man es vorwiegend mit einem zellabtödtenden Process zu thun.

Anders verhält es sich mit Terpentinöl, mit Aleuronat und den Staphylokokkenproteïnen. Hier beobachtet man vorzüglich Eiterzellansammlung als Antwort auf den gesetzten lokalen Entzündungsreiz; bei Aleuronat und der sterilen Kokkenemulsion circumscripte Abscessbildung, bei Terpentinöl entsprechend seiner, in das benachbarte Gewebe rasch eindringenden flüchtigen Beschaffenheit mehr diffuse Rundzellinfiltration. Aleuronat hat, wie schon früher erwähnt und an den Versuchen gezeigt wurde, eine fast ausschliesslich chemotaktische Wirkung. Es vermag ohne directe Zellschädigung im Gewebe grosse Mengen von Leukocyten zu mobilisiren.

Zu einer Zeit, da diese Reihe von Versuchen schon abgeschlossen war, erschien in der Deutschen med. Wochenschrift (No. 17, 1906) ein kurzer Artikel von Korányi, worin dieser die Mittheilung machte, dass durch gleichzeitige subcutane Jodipin-Injectionen die Gefässerkrankung der Adrenalin-Thiere, und zwar unter dem Einfluss des Jod, wirksam bekämpft werden könne. Ich habe die Versuche mit Jodipin nachgemacht und kann die Resultate Korányi's bestätigen. Nach gleichzeitiger Jodipinbehandlung sind die Veränderungen an der Aorta deutlich vermindert im Vergleich mit dem Controlthier.

Thier 41, Gewicht 1900 g. Versuchsdauer 50 Tage. 28 Adrenalin-Injectionen à 2—3 Tropfen und 27 Jodipin-Injectionen à 2 ccm. Tod spontan. Gewichtsabnahme von 1900 g bis 1020 g. Protokoll: Ueber der Gegend der Jodipin-Injectionen sind die Haare ausgefallen. Im Unterhautzellgewebe findet man zahlreiche typische Abscesse, die zum Theil mit einander confluiren und aus deren Centrum meist ein Tropfen des dem Aussehen nach nicht veränderten Jodipinöls entleert wird. Stellenweise sulzig seröses Exsudat und Bindegewebsstränge. Das linke Herz anscheinend etwas hypertrophisch. Die Aorta ist bis auf eine Stelle in der Gegend des Durchtritts durch das Zwerchfell frei von Veränderungen. Hier sieht man von aussen der vorderen Fläche der Aorta aufsitzend eine kahnförmige Ausbuchtung, deren Wand verdünnt ist. Intima zart, Media nekrotisirt, leicht verkalkt. Sonst entlang der Aorta nichts zu sehen. Die subcutanen Abscesse sind keimfrei.

Thier 42, Gewicht 1700 g. Versuchsdauer 2 Monate. 34 Adrenalin-Injectionen à 2—3 Tropfen, 34 Jodipin-Injectionen à 2 ccm. Tod spontan. Gewichtsabnahme von 1700 bis 1320 g. Sectionsbefund ähnlich wie bei Thier 41. Auch hier subcutan ausgedehnte Abscessbildungen. Die Gefässe zeigen nur auf eine kleine Stelle der Aorta thoracica und der linken Nierenarterie beschränkte kleine nekrotische Veränderung mit Verkalkung, Abscesse gleichfalls steril.

In der Arbeit von Korányi sind subcutane sterile Abscessbildungen nach Jodipin-Injectionen nicht erwähnt. Er bezieht den die Adrenalin-Gefässschädigung in hemmendem Sinn beeinflussenden Effect der Jodipinbehandlung auf die Jodwirkung. Biland injicirte Jodkalium subcutan und erhielt in Bezug auf den Erfolg an den Gefässveränderungen der Adrenalin-Thiere conträre Resultate. Er findet die Gefässnekrosen ausgebreiteter.

Hatte ich schon früher an einem dem Jod zu supponirenden Einfluss gezweifelt, so erschienen mir die Versuche Biland's dafür beweisend. Dagegen musste ich auf Grund meiner Erfahrungen dem Process der Eiterbildung, resp. der Fähigkeit des

Digitized by Google

Jodipins, beim Kaninchen chemotaktisch auf die weissen Blutkörperchen einzuwirken und allgemeine Hyperleukocytose zu verursachen, die Eigenschaft, die histopathologische Gefässwirkung des Adrenalin zu hemmen, zuerkennen. Heinz hat zur experimentellen Aufklärung der resorptionsbefördernden Wirkung des Jod und der Jodsalze eingehende Versuche unternommen. Er findet, das Jod lokale Entzündung erregt, aber nicht wie bei Terpentinöl von einer eitrigen, sondern von einer serös, serösfibrinös und hämorrhagischen Exsudation begleitet ist. Jodalkalien zeigen nach ihm im Thierversuch nur sehr geringe Wirksamkeit. Weiter wird dort gezeigt, dass Jodkalium keinen ausgesprochenen formativen Reiz auf die Leukocyten ausübt. Die Zahl der weissen Blutkörperchen steigt nur minimal, nach der 2. bis 3. Injection von Jodkalium ist sie wieder zur Norm zurückgekehrt. Nach Wilkinson soll im Gegentheil neben anderen Körpern Jodkalium eine Verminderung der Leukocytenzahl, also Leukopenie bewirken, auf die erst später, wahrscheinlich reactiv eine leichte Hyperleukocytose folgt.

Jodipin ist eine Verbindung von Chlor-Jod (1 : 3) und Sesamöl mit einem Gehalt von 25 pCt. Jod. Beim Menschen sollen subcutane Injectionen in Dosen von 5—15 ccm keinerlei entzündliche Reactionen bewirken. Dieser Contrast zwischen diesem beobachteten indifferenten Verhalten beim Menschen und meinen Resultaten beim Kaninchen veranlasste mich zur Vornahme einer Controlprüfung auf die chemotaktische Eigenschaft des Jodipin. Nach der von Pfeffer angegebenen Methode wurde eine beiderseits sich verengernde Glascapillare mit Jodipin gefüllt, zugeschmolzen, sterilisirt und unter aseptischen Cautelen unter die Rückenhaut eines Kaninchens soweit als möglich von der Schnittwunde weg eingeschoben. Dann wurde ein Ende des Röhrchens abgebrochen und die Wunde vernäht. Nach 48 Stunden wurde das Thier getödtet und die Situation sowie die Glascapillare besichtigt. Das Glasröhrchen lag frei im Unterhautzellgewebe, daselbst keine auffallenden Entzündungserscheinungen. In dem abgebrochenen Capillarende befand sich ein 1 mm langer weisser Eiterpfropf. Damit war der Nachweis der chemotaktischen Eigenschaft des Jodipin gebracht, und gleichzeitig die Berechtigung nahe gelegt, die Jodipinversuche den übrigen in demselben Sinne unternommenen anzugliedern.

Da, wie wir gesehen haben, Jod keinen Antheil an dem Ausbleiben der Gefässnekrosen hat, so lag es nahe, den die Adrenalinveränderungen an den Gefässen hemmenden Effect nach Jodipin-Injectionen an das Sesamöl gebunden sich vorzustellen[1]). Es wurden auch damit Versuche gemacht mit dem Erfolge, dass thatsächlich die Gefässmedia sowohl an der Aorta als auch an den grösseren Gefässen frei blieb von Nekrosen. Die subcutane Abscessbildung war hier nicht so ausgebreitet wie bei Jodipin, auch die Anzahl der weissen Blutkörperchen nicht so stark vermehrt. Dagegen zeigte auch Sesamöl im Röhrchenversuch schöne chemotaktische Eigenschaft.

Bevor ich aus diesen verschiedenen Versuchsresultaten Schlüsse auf ihren causalen Zusammenhang und ihre Bedeutung ziehe, will ich zunächst die Experimente vorführen, die unternommen wurden, um die eventuell im Organismus nach der Staphylokokkeninfection gebildeten Toxine auf ihren Antheil an dem Verhalten der Adrenalinveränderungen der Gefässe gegenüber zu prüfen.

---

1) Nach Beendigung dieser Arbeit erschien in der Deutschen med. Wochenschrift vom 31. 1. 07 eine Berichtigung Korányi's, worin er sich ebenfalls dieser Ansicht anschliesst und eine ausführliche Publication seiner diesbezüglichen Arbeit ankündigt.

Digitized by Google

Bekanntlich gehören die giftigen Substanzen dieser Bakterienart zur Gruppe der sogenannten intracellularen Giftstoffe, sie sind nicht Secretionsproducte, die von den lebenden Kleinwesen ausgeschieden werden und normaler Weise extracellulär in der Culturflüssigkeit zu finden sind, sondern sie müssen als Bestandtheile der Bakterienleibessubstanz erst aus dieser aufgeschlossen werden. Dies geschieht im Culturweg am bequemsten dadurch, dass man mit dem Staphylococcus inficirte Bouillonröhrchen mehrere Wochen im Brutschrank belässt. Auf diese Weise gehen durch längere Digestion der Culturen mit fortschreitendem Zerfall der Bakterienleiber die Bakteriengifte in die Flüssigkeit über. Solche Gifte, nach Pfeiffer Endotoxine genannt, gehören zu den hitzeempfindlichen Stoffen der Bakterienleibessubstanz, dürfen daher höheren Temperaturen nicht ausgesetzt werden. Vielmehr wird die Flüssigkeit mittels geeigneter Bakterienfilter von den Mikroorganismen getrennt, das klare Filtrat auf seine Keimfreiheit geprüft und zur Injection verwendet.

Thier 22. Gewicht 2180 g. Versuchsdauer 3 Wochen. 16 Suprarenin-Injectionen à 2—3 Tropfen und 16 Injectionen der Staphylotoxin-Bouillon à 2 ccm. Tod spontan. Sectionsbefund: Das Unterhautzellgewebe besonders in der Gegend der Injection und an den abhängigen Theilen am Bauch durchtränkt von serösem Exsudat, die art. Gefässe daselbst stark gefüllt. Man sieht einzelne subcutan gelegene Schwielenbildungen und kleine abscessartige Herde. In der Bauchhöhle sehr viel Flüssigkeit, in der zarte Fibrinfäden ausgespannt sind. Das Peritoneum ist geröthet. Nieren blutreicher. Milz nicht vergrössert. Im Herzbeutel, in den Pleurahöhlen viel seröses Exsudat, Serosa-Auskleidung stärker injicirt. Das linke Herz anscheinend hypertrophisch. Die Aorta ist in ihrem thoracalen Antheil weiter; in der Wandung erkennt man zahlreiche nekrotische, zum Theil ausgebuchtete und verkalkte Herde. An den übrigen Gefässen makroskopisch nichts zu sehen.

Controlthier 23. Gewicht 1850 g. Versuchsdauer 3 Wochen. 16 Suprarenin-Injectionen à 2—3 Tropfen. Das Thier wird am selben Tag wie Thier 22 in relativem Wohlbefinden geschlachtet. Organbefund nicht verändert. Das Lumen im absteigenden thoracalen Antheil der Aorta ebenfalls weiter; auch hier in der Gefässwand mehrere nekrotische und verkalkte Plaques, die leicht ausgebuchtet sind. Die grösseren Gefässe frei.

Vergleicht man die beiden Aorten von Thier 22 und 23, so findet man, dass die Veränderungen quantitativ am Toxinthier stärker ausgebildet sind als am Controlthier. Zur Prüfung, ob dieses Verhältniss bei Wiederholung sich bestätigt, wurden weitere Kaninchen ebenso behandelt.

Thier 27. Gewicht 2000 g. Versuchsdauer 4 Wochen. 18 Suprarenin-Injectionen à 2—3 Tropfen, 17 Injectionen der Staphylotoxin-Bouillon à 2 ccm. Der somatische Befund ähnlich wie bei Thier 22. Die Aorta bis tief unter die Abzweigung der Nierenarterien schwer verändert, durch zahlreiche confluirende kleinere und grosse nekrotische Stellen. Die übrigen Gefässe nicht verändert.

Thier 47. Gewicht 2100. Versuchsdauer 7 Tage. 6 Suprarenin-Injectionen à 2—3 Tropfen, 5 Injectionen von Staphylotoxin-Bouillon à 2 ccm. Tod spontan. Die Aorta zeigt 5 runde leicht ausgebuchtete verkalkte Plaques.

Controlthier 25. Gewicht 1620 g. Das Thier wird nach 18 Suprarenin-Injectionen à 2—3 Tropfen und gleicher Versuchsdauer wie Thier 27 geschlachtet. Die Gefässveränderungen auch hier schön ausgebildet und auf die Aorta beschränkt, quantitativ jedoch deutlich hinter dem Toxinthier zurückstehend.

Dieses Versuchsergebniss ist geeignet, die eingangs erwähnten Experimente mit

Digitized by Google

Injectionen von lebenden Staphylokokkenculturen in eine schärfere Beleuchtung zu rücken. Es wurde dort (und damals noch ohne eine bestimmte Absicht) ausschliesslich mit jungen, 24 stündigen und wenig virulenten Culturen operirt, also mit einer Flüssigkeit, die nur junge Kokkenformen, dagegen wenig Zerfallsformen mithin auch nur minimale Mengen von frei gewordenen Endotoxinen enthielt. Es entsprach der Effect dieser Injectionen sowohl mit Rücksicht auf die locale Gewebsreaction als auch mit Rücksicht auf den Stand der Leukocytenzahl im Blute mehr dem Effect derjenigen Injectionen, die mit dem fast ausschliesslich leukotactisch wirkenden Mitteln vorgenommen wurden, dagegen weniger dem Effect nach Einspritzungen von reinen Bakterientoxinen. Denn hier fanden sich, wie die Versuche lehrten, nur sporadische und kleine sterile Abscessbildungen unter der Haut und eine ganz leichte allgemein Hyperleukocytose vor. Das Gross der chemotactischen Substanzen wurde mit den Bakterienleibern im Filter zurückgehalten.

Die Versuche an Toxinthieren deuten darauf hin, dass eine Ueberladung des Organismus mit Endotoxinen zu einer Summation der Adrenalinwirkung auf die Gefässe führt. Nachdem wir an den Adrenalin und Staphylokokkenthieren nicht nur keine Vermehrung sondern eine eclatante Verminderung der Adrenalinveränderungen gefunden haben, so kann andererseits daraus geschlossen werden, dass es in diesen Fällen zu keiner additionellen Endoxinwirkung d. h. zu keiner Ansammlung von toxisch activen Bakteriensubstanzen im thierischen Organismus gekommen ist.

Das Schicksal lebender Staphylokokken im Gewebe der Versuchsthiere hängt naturgemäss von verschiedenen Umständen ab. Wie bei anderen pathogenen Mikroorganismen so spielt auch hier zunächst der Virulensgrad des betreffenden Stammes eine hervorragende Rolle. Weiterhin wird für die Vermehrung und Ausbreitung der Keime resp. deren erfolgreiche Abtötung die eingeführte Menge an Einzelindividuen von Bedeutung sein; und drittens ist es für das Fortkommen der Kleinwesen im Organismus nicht gleichgültig, ob neben ihnen gleichzeitig noch freie Toxine die Körperzellen schädigen und so die pathogene Wirkung der Bakterien unterstützen.

Diese Ueberlegung ist für unsere Versuchsanordnung und, wie ich weiterhin noch zeigen werde, für den Erfolg bei den inficirten Adrenalinthieren von Wichtigkeit.

Ich habe mich, wie erwähnt, bei den Kokkeninjectionen an eine mittlere Virulenzstufe und an kleinere Injectionsdosen gehalten, so dass die Ausbreitung des Processes anfänglich über einen eitrigen Localaffect nicht hinausging; — Die Thiere waren dabei munter, ihre Fresslust bis kurz ante finem nicht gestört — das will sagen, dass die Vernichtungsvorgänge der Mikroben durch die vom Organismus inscenirten Abwehrreactionen den Proliferationsvorgängen jener Schritt hielt. Erst nach längerer Versuchsdauer und nach zunehmender Entkräftung der Thiere kam es meist zu einer Allgemeininvasion und nach kurzer Zeit zum Tod. Dabei zeigten diese Thiere (wie 13, 14, 16, 19), dass das Adrenalin an den Gefässen keine oder geringgradige Gewebsschädigung hervorgerufen hat.

Anders dagegegen gestalten sich die Verhältnisse, wenn man neben lebenden Kokken gleichzeitig noch ihre in grösserer Menge frei in der Nährflüssigkeit befindlichen Toxine einspritzt. Wie aus dem Versuchsergebniss bei reichlicher Einbringung von filtrirter alter Staphylokokken-

Digitized by Google

bouillon zu erwarten war, war auch hier ein Plus an Gefässveränderungen im Vergleich zu dem Control-Adrenalinthier zu verzeichnen.

Thier 49. Gewicht 4000 g. Versuchsdauer 27 Tage. 18 Suprarenin-Injectionen à 2—3 Tropfen, 18 Injectionen von 15—20 tägiger Staphylokokkenbouillon à 2 ccm. Tod spontan. Gewichtsabnahme von 4000 auf 2300 g. Subcutan mehrere streng abgegrenzte, mässig grosse Abscesse. Die Organe dunkelroth gefärbt, in den Lungen da und dort kleine metastatische Abscesse. Herz gross, schlaff. Im Gehirn nichts Pathologisches nachweisbar. Die Aorta sowie die Nierengefässe zeigen sehr zahlreiche theils kleinere napfförmige, theils grössere ausgebuchtete verkalkte Mediaerkrankungen.

Diese Erfahrung lehrt, dass der Erfolg bei Vornahme von Staphylokokken-Injectionen an gewisse Bedingungen geknüpft ist, und dass diesbezügliche Versuche mit der entsprechenden Vorsicht auszuführen sind.

Wenn man die bisher angeführten Experimente überblickt, so lassen sich zwei Versuchsgruppen mit Rücksicht auf den Ausfall der Adrenalinveränderungen an den grossen Gefässen, also des histopathologischen Hauptfactors, einander gegenüber stellen. In der einen Gruppe findet eine Vermehrung, in der anderen Gruppe eine Verminderung dieses Factors statt; in der ersten Gruppe stellt die resultirende Gefässerkrankung einen Summationswerth, in der zweiten Gruppe einen Differenzwerth vor. Dort kamen neben dem Nebennierenextract Substanzen zur Anwendung, deren Hauptwirkung eine — ganz allgemein gesprochen — Giftwirkung, hier solche, deren Hauptwirkung eine chemotactische Wirkung ist.

Dass toxisch wirkende Körper einen Einfluss auf die Bildung des nekrotischen Processes in der Gefässmuscularis haben, hat B. Fischer experimentell nachzuweisen gesucht und denselben nach intravenöser Behandlung der Thiere mit verschiedenen chemischen Giften auch ohne Adrenalingaben auftreten gesehen.

Nachdem ich im Gummi gutti und Crotonöl so energisch und mit dem Adrenalingift synergisch wirkende Mittel gefunden hatte, habe ich versucht mit diesen beiden Substanzen allein Arterionekrose zu erzeugen. Die Körper wurden wie oben subcutan in der gleichen Dosis einverleibt. Die Thiere gingen nach Ablauf ungefähr der gleichen Versuchszeit spontan an den schweren Folgeerscheinungen dieser Reizgifte zu Grunde, jedoch war niemals an den Gefässen makroskopisch etwas von den typischen Veränderungen zu sehen. Diesen Versuchen entnehme ich, dass die wiederholte, vorübergehende Blutdrucksteigerung und functionelle Ueberlastung der Gefässmusculatur, wenn auch nicht direct betheiligt, so doch für das Zustandekommen der Gefässnekrosen als prädisponirendes oder präparatorisches Moment nothwendig sei.

Um mich von der Richtigkeit dieser Annahme zu überzeugen, versuchte ich diese passageren Blutdrucksteigerungen, so gut es ging, ohne Zuhilfenahme eines Nebennierenpräparates durch rein mechanische Mittel zu ersetzen.

Digitized by Google

Es ist bekannt, dass man durch Bauchmassage die Füllung des Herzens erhöhen und dadurch der Herzkraft eine vermehrte Aufgabe stellen kann; man kann durch faradische Reizung sensibler Nerven, oder durch entsprechend lange Compression der Trachea (Erstickung) reflectorisch eine Reizung des vasomotorischen Centrums bewirken; durch diese Manipulationen gelingt es, vorübergehend den arteriellen Druck zu erhöhen.

Romberg und Hasenfeld haben zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit des Herzens an normalen und experimentell vorbereiteten Kaninchen methodisch die Aorta oberhalb des Zwerchfells abgeschnürt und die Drucksteigerung im centralen Stück graphisch aufgenommen. Sie erhielten bis 45 Minuten anhaltende beträchtliche Drucksteigerung im Durchschnitt von 82,6 mm Hg.

Ich versuchte nun, zunächst nach demselben Princip vorgehend, die Aorta von aussen eine bestimmte Zeit hindurch zu comprimiren. Dies war natürlich nur in ihrem abdominellen Antheil möglich. Mit Hülfe eines entsprechend adaptirten hölzernen „Schraubenzwingers", an dessen Schraubenspindel eine cylindrische bewegliche Pelotte sass, welch in die von den Processis transversis gebildete Rinne der Wirbelsäule hineinpasste, wurde die Aorta in der Höhe der Nieren comprimirt. Dadurch war auch der Abfluss in die Nierenarterien unterbrochen. Die Prüfung, ob die Pelotte richtig sass, konnte während des Versuches an dem Verschwinden des peripheren (femoralis) Pulses und nach dem Versuch dadurch controlirt werden, dass sich durch die Unterbrechung der Blutzufuhr eine vorübergehende Paraplegie der Hinterbeine einstellte.

Damit wurde zunächst am Blutdruckmanometer untersucht, ob und wie hoch der Druck in der Aorta thoracica steigt, und wie lange er anhält. Ich erhielt folgende Resultate:

Normalthier (2000 g) hat einen Blutdruck von 95 mm Hg. Nach Compression steigt er sofort auf 135 mm Hg und verbleibt auf dieser Höhe während der ungefähr 10 Minuten langen Compression; nach Aufhebung derselben fällt der Druck unter die Norm, um bald wieder zu derselben zurückzukehren. Neuerliche Compression hat den gleichen Effect.

An einem zweiten Thier wird der Versuch wiederholt. Von einem Anfangsdruck von 106 mm Hg steigt der Druck auf 150 mm Hg. Auch hier erhält sich derselbe während 10 Minuten auf der Höhe.

Die Grösse des Druckanstiegs entsprach hier der nach Adrenalin-Injectionen nicht; sie blieb vielmehr hinter der letzteren um einen Druck von ca. 30 mm Hg zurück. Trotzdem versuchte ich es zunächst damit.

Thier 52, Gewicht 1900 g. Versuchsdauer 10 Tage. Dem Thier wurde 6mal die Aorta in der oben beschriebenen Weise abgeklemmt, nach 10 bis 15 Minuten jedesmal die Klemme wieder gelöst und gleichzeitig 1 ccm Gummi gutti subcutan injicirt. Tod spontan. Unter der Haut sieht man ähnliche Veränderungen, wie sie nach Gummi gutti-Einspritzungen früher schon erwähnt wurden. An der Wirbelsäule an der Stelle der Compression kein Trauma nachzuweisen, ebensowenig an der Medulla spinalis. Die Bauchorgane sind leicht gestaut. In dem linken Lungenunterlappen ein frischer pneumonischer Herd. An der Aorta oberhalb des Zwerchfells ca. $1^1/_2$ cm über dem Hiatus befindet sich ein $1^1/_2$ cm langer längsgestellter nekrotischer Plaque, der ventralwärts gelegen, sich an der Aorta in situ dadurch von aussen kenntlich macht, dass er eine andere Färbung und eine leichte Ausbuchtung zeigt. Beim Lospräpariren der Aorta und nach dem Nachlassen der natürlichen Spannung im Gefässrohr tritt diese Ausbuchtung wie ein kahnförmiges Aneurysma in Erscheinung. Oberhalb dieser Stelle befindet sich noch ein kleiner napfförmiger Herd.

Digitized by Google

Dieses Experiment erscheint mir ausserordentlich belehrend. Zunächst ist es gelungen, für die oben angeführte Vermuthung, dass passagere Blutdrucksteigerungen für das Zustandekommen der Arterionekrose nothwendig seien, eine beweisende Stütze zu bringen. Sodann ist durch diesen Versuch die Adrenalin-Injection — in Nachahmung ihrer dualistischen, i. e. der blutdrucksteigernden und der toxischen Einwirkung auf den Thierkörper — mit Erfolg schon nach kurzer Behandlung durch Eingriffe substituirt worden, die der Einzelwirkung der Adrenalincomponenten entsprechen.

Am Schlusse seien noch die Versuche mit der künstlichen Erhitzung der Thiere im Wärmekasten angeführt. Die Thiere, die vor dem Experiment eine Durchschnittstemperatur von 38,8° hatten, kamen im Schrank von der Temperatur von 37,5° auf durchschnittlich 40,3°. Die Thiere wurden 12 Stunden täglich im Wärmekasten belassen, die übrige Zeit standen sie im Käfig und wurden gleich den anderen Kaninchen gefüttert. Vor der Erhitzung wurde ihnen Adrenalin eingespritzt. Sie bekamen innerhalb 22 Tagen 18 Injectionen à 3 Tropfen in 1 ccm Kochsalzlösung. Thier 65 erlitt dabei eine Gewichtsabnahme von 1700 g bis 1300 g. Es wurde getödtet und bei der Section am Arcus einige grössere und kleinere Plaques gefunden. Bei Thier 66 (2550—1800 g) war die Aorta bis zu den Nierengefässen übersät von verkalkten, zum Theil sehr stark ausgebuchteten nekrotischen Herden.

Histologischer Theil.

Die histologischen Details der anatomisch so typischen Veränderung an den Gefässen der Adrenalin-Thiere wurde von verschiedenen Forschern, so von Erb und Fischer, einem so exacten und mustergiltigen Studium unterworfen, dass ich in diesem Abschnitt meine Untersuchungen kurz fassen und in den Einzelheiten auf jene Arbeiten hinweisen kann. Nur dort, wo in Folge der Versuchsmodification auch das Structurbild der erkrankten Arterienwand ein abweichendes Aussehen, eine Incongruenz im histologischen Charakter aufweist, ist die Darstellung etwas eingehender. Da im Rahmen vorliegender Publication das Hauptaugenmerk auf die Gefässerkrankung gerichtet war, so ist das histologische Verhalten der Organgewebe nur gestreift worden.

Normalerweise erkennt man an dem Querschnitt einer Kaninchenaortenwand eine aus einer continuirlichen einfachen Endothelzelllage und einer ganz dünnen Schicht lockeren Bindegewebes bestehende Intima, sodann eine Media, die durch eine derbere elastische Lamelle von der Intima abgegrenzt, sich aus reichlichen elastischen und glatten Muskelelementen zusammensetzt. Im Gieson-Präparat sieht man nur äusserst spärliche zarte Bindegewebsfasern zwischen den Muskelzellen und entlang der elastischen Lamellen verlaufen. Die letzteren erscheinen am Querschnitt als nebeneinander verlaufende gewellte Linien. In dem lockeren Bindegewebsflechtwerk der Adventitia fallen in der Norm neben den kleinen Gefässen keine Anhäufungen von Rundzellen auf.

Der ausgebildete nekrotische Herd gehört ausschliesslich der mittleren Schicht an, nimmt gewöhnlich die innere Hälfte der Media ein und ist an seinen Enden vom gesunden Gewebe meist streng abgegrenzt. Die Intima über der nekrotisirten Stelle ist in der Regel nicht verändert; doch habe ich namentlich an kleinen Gefässen an den durch den Process ausgebuchteten Partieen oft Proliferationsvorgänge, Wucherungen ihrer

Digitized by Google

Bestandtheile beobachtet. Primär sterben an der Media die Muskelzellen ab, die elastischen Lamellen können noch lange erhalten bleiben. Man sieht dann zwischen den jetzt vollkommen gestreckt und parallel verlaufenden Linien der gröberen elastischen Bestandtheile dunkelgefärbte. mortificirte, strukturlose Massen, in denen blaugefärbte (Hämatoxylin), feinste Kalkkörnchen eingestreut sind. An den Rändern solcher Herde sind die elastischen Lamellen stärker gewellt und zusammen gedrängt; an der Aussenseite des Herds sind sie ebenfalls gestreckt und parallel verlaufend, die hier befindlichen Muskelkerne sind schwächer tingirt. Dieses Bild eines ausgebildeten nekrotischen Herdes variirt entsprechend seinem Alter so zwar, dass in frischeren Herden sich noch erhaltene Muskelzellen mit pyknotischen Kernen eingestreut vorfinden, und die elastischen Lamellen noch ihren gewellten Charakter erkennen lassen, während ältere Herde einen mit Hämatoxylin dunkelblau gefärbten, durchaus incalcinirten Streifen bilden, der fast die ganze Dicke der Media einnimmt und in sich keine elastischen Elemente mehr erkennen lässt. Auch circumscripte, nekrobiotische Zerfallsvorgänge innerhalb solcher Herde habe ich zu Gesicht bekommen, dagegen niemals Geschwürsbildungen. Stellenweise etabliren sich in den der Adventitia angrenzenden Mediatheilen stärkere Bindegewebszüge. An den kleinkalibrigen Arterien, wie Carotis oder Iliaca, verhält sich der Process nicht verschieden, auch hier nehmen die Nekrosen nie die ganze Circumferenz ein, sondern treten streckenweise, und der Bildung nach selbstständig multiloculär auf.

Es wurden nun die Schnitte untersucht, die von den Gefässen combinirt behandelter Thiere herrührten; zunächst von Thieren, die neben Adrenalin noch subcutan Gummi gutti, Crotonöl oder Staphylotoxin erhalten hatten. Von den ersteren war ein Thier nach der 8., ein anderes nach der 7. Adrenalin-Injection eingegangen. War schon makroskopisch die mit der injicirten Adrenalinmenge in keinem Verhältniss stehende starke Ausbreitung des Processes aufgefallen, so wurde diese Erscheinung bei mikroskopischer Betrachtung bestätigt. Die Veränderungen entsprachen an Intensität den ältesten Herden an den Gefässen von Adrenalin-Thieren etwa nach der dreifachen eingespritzten Adrenalinmenge. Man gewinnt den Eindruck, als wäre hier ein stärker wirkendes chemisches Agens nekrotisirend thätig gewesen. Der Charakter der Degenerationsbilder ist dabei der gleiche; bei den von Gummi gutti-Adrenalinthieren herrührenden Schnitten sieht man stellenweise in nekrotischen Herden kleine gelblich schimmernde Körnchen, die hier deponirte Partikelchen der injicirten Gummi gutti-Emulsion vorstellen. Die für das freie Auge schon eigenthümliche gelblich-grünliche Verfärbung der Aorta dieser Thiere ist im experimentellen Abschnitt an entsprechender Stelle erwähnt worden. Stärkere Intimawucherungen wurden hier nicht beobachtet. Es war mir aufgefallen, dass hier an makroskopisch nicht als krank erkannten Partieen unter dem Mikroskop in der Media reichliche Kalkkrümelchen zwischen den normal verlaufenden elastischen Lamellen und den anscheinend nicht geschädigten Muskelzellen sichtbar wurden. Auch Erb beschreibt derartige Kalkablagerungen hauptsächlich bei

Digitized by Google

länger behandelten Adrenalin-Thieren. Rundzelleneinwanderungen habe ich auch in diesen nekrotischen Herden nicht beobachtet, ebensowenig Granulations- oder frisches Bindegewebe. Die Adventitia enthält oft Häutchen ausgewanderter Leukocyten.

Gefässveränderungen bei Thieren, die kein Adrenalin, sondern nur Staphylokokken oder deren Toxine, Gummi gutti oder Crotonöl eingespritzt bekommen haben, habe ich auch bei histologischer Durchmusterung in der beschriebenen typischen Form nie gefunden.

Ich gehe nun zu den Gefässerkrankungen der Adrenalin-Thiere über, die ausserdem noch unter dem Einfluss der den nekrotischen Process hemmenden Mittel gestanden sind. Wie bereits hervorgehoben, sind die Herde hier sehr spärlich, jeder für sich nicht so ausgedehnt, dagegen unterscheiden sich auch diese, wo sie ausgebildet sind, nicht von den für gewöhnlich beobachteten. Nur hier und da traf ich Bilder an, die ein abweichendes Verhalten zeigten. So bei Thier 14. An einer kleinen ins Gefässlumen vorspringenden Stelle waren einige kugelige Kalkklümpchen zu sehen, die nicht interlamellär gelagert waren, sondern quer den Verlauf der elastischen Lamellen unterbrechend. Auch die Elastica interna war auf eine kurze Strecke abgesetzt, und ragte ein Kalkherd in die gewucherte Intimaschicht hinein. Um jede solcher Kalkeinlagerung waren reichlich Rundzellen angesammelt, den amorphen Kalkherd demarkirend. In der weiteren Folge der Serienschnitte verschwand dieses atypische Bild. Vorgänge, die für die Annahme einer bindegewebigen Restitution eines nekrotischen Herdes sprachen, habe ich nicht getroffen.

Im Allgemeinen muss gesagt werden, dass die Veränderungen bei dieser Thierreihe nur quantitativ, nicht qualitativ verschieden sind von denen bei reinen Adrenalin-Thieren.

Von dem Befund an den übrigen Organen ist nicht viel zu sagen. Die Adrenalin-Einspritzungen machen, wie schon von anderer Seite betont wurde, hier keine regelmässig auftretenden Veränderungen. Mit freiem Auge sichtbare Gehirnblutungen habe ich in keinem Fall gefunden. Von der Herzvergrösserung lässt sich, so lange man keine verlässlichen Messungsmethoden und eine immerhin nicht allzu grosse Erfahrung zur Verfügung hat, nur schätzungsweise sprechen. Dem Anscheine nach kommt nach längerer Adrenalin-Behandlung eine concentrische Hypertrophie des linken Ventrikels zu Stande. Histologische Erkrankung der Gefässe oder des Herzmuskels habe ich nicht beobachtet. Die Bauchorgane zeigten meist Stauungsbilder. In den Organschnitten der Staphylokokken-Thiere waren an reichlichen Stellen ausgewanderte weisse Blutzellen zu sehen, meist um das Gefässrohr oder auch im Parenchym zu Haufen gelagert. Der Herzmuskel war auch hier nicht ausgesprochen entartet. Die nekrotisirende Wirkung von Gummi gutti und Crotonöl wurde besonders an Präparaten von Leber und Herz deutlich sichtbar gemacht. Das Parenchymgewebe war stellenweise rareficirt, in den Zwischenräumen lagen rothe Blutkörperchen oder es breitete sich lockeres Bindegewebe aus. Die Bindegewebszüge in der Leber waren

Digitized by Google

oft sehr breit und schlossen inselartig Querschnitte von intakten Leberacinis ein. An den Nieren konnte ich keine schweren Degenerationszustände nachweisen. Die Glomeruli waren meist schön erhalten.

Epikritischer Theil.

Wir haben im vorausgehenden Abschnitt das Bild des nekrotisirenden Processes an der Gefässwand in seiner anatomischen Beleuchtung wiederzugeben versucht. Das grössere Interesse beansprucht der Process, entsprechend den Versuchsresultaten der vorliegenden Arbeit in allgemein pathologischer Beziehung.

Die Ursachen dieser Gefässerkrankung sind durch die Experimente ziemlich eindeutig präzisirt. Sie lassen sich zu der allgemein gehaltenen These induciren: Oefter wiederkehrende functionelle Mehrleistung plus einem schädigenden Reiz giebt ein anatomisch gut charakterisirtes Kranksein. Die functionelle Mehrleistung ist hier gleichbedeutend mit einer durch Einengung des arteriellen peripheren Kreislaufgebietes bedingten, sich wiederholenden stärkeren Blutfüllung und Dehnung des Gefässrohres. Die Repräsentanten der Festigkeit und Widerstandsfähigkeit der Gefässwand sind ihre elastischen und contractilen Elemente. Es ist daher einleuchtend, dass mechanische Momente, wie die wechselnden Druckverhältnisse in erster Linie auf diese einwirken werden.

Die Einwirkung manifestirt sich in Form einer anatomischen Störung d. h. als degenerative Zellveränderung jedoch erst durch das Hinzutreten einer schädlichen Potenz. Blutdrucksteigerung allein führt nie zu so schwerer Schädigung der Media, zu diesen regressiven Störungen, vielmehr würde man als Folge einer Mehrleistung an und für sich, wie Erb ganz richtig bemerkt, eine allmähliche Hypertrophie der Wandschichten erwarten. Insbesondere steht die transitorische, rasch abfallende Art der Druckerhöhung durch Nebennierenpräparate im Widerspruch mit der Vorstellung eines unmittelbaren und selbstständigen ursächlichen Zusammenhanges.

Es ist von mehreren Seiten auf die Möglichkeit hingewiesen worden, dass spastische Contractionen der Vasa vasorum zu periodischer Unterbrechung des ernährenden Blutzuflusses führen können und auf diese Weise zu Gewebstod im zugehörigen Gebiet. Nimmt ja Huchard derartige vasomotorische Störungen als erste Erscheinung selbst für die Aetiologie der menschlichen Arteriosklerose in Anspruch. Zu einer solchen Erklärung der Adrenalinnekrosen verlockte speciell die erwiesene Prädilection des Adrenalin für die Haargefässe als Angriffspunkte seiner Gefäss-Muskelwirkung. Es konnte jedoch in keiner Weise für die Annahme von folgeschweren spastischen Zuständen in den Vasa vasorum speciell der Aorta eine objective Stütze gebracht werden.

Vollends muss man diese Hypothese zurückweisen, wenn es, wie in den vorliegenden Versuchen, gelungen ist, ohne Zuhilfenahme eines Nebennierenpräparates durch mechanische Compression der Aorta und der damit verbundenen Blutdrucksteigerung dieselben Veränderungen hervorzurufen. Allerdings bedarf es auch hier ausserdem noch einer directen causa nocens.

Digitized by Google

Diese ist bei der Adrenalinwirkung in einer dem Präparate innewohnenden giftigen Eigenschaft zu suchen. Dieses Gift ist für die Gefässnekrosen nicht specifisch. Es lassen sich dieselben histopathologischen Erscheinungen, wie gezeigt wurde, noch durch andere Substanzen mit rein nekrotisirender oder toxischer Valenz experimentell nachmachen. Von einigen Autoren, so von Fischer wird angegeben, dass bei entsprechender Versuchsausdehnung mit verschiedenen chemischen Giften allein die gleichen Veränderungen erzeugt werden können. Auch von vereinzelten Fällen mit spontanem Auftreten einer ähnlichen Gefässerkrankung wird berichtet (Fischer, Kayserling). Ich habe dieselben ohne das begleitende Moment der Drucksteigerung nie beobachtet. Ich finde daher die Erklärung für die Vorbedingungen zur Etablirung des Gefässprocesses in einer ins Schädliche umgestalteten Beschaffenheit der die Gefässschichten durchspülenden Flüssigkeit und in einer experimentell geschaffenen constitutionellen Schwäche der betreffenden Gewebselemente. Warum hauptsächlich die Aorta und weniger die grösseren Organarterien von dem Process befallen werden, darüber geben die Versuche keinen befriedigenden Aufschluss.

Die Nekrosen sind der Ausdruck für eine Giftwirkung an Ort und Stelle. Es lässt sich schwer annehmen, dass das Gift durch Verdünnung oder chemische Veränderung auf dem Weg von der Aorta zu den grossen Körperarterien an Wirkungskraft verloren hat, vielmehr muss die Prädilection für die grosse Körperschlagader in einer localen, eigenartig widerstandsschwachen Gewebsconstitution gesucht werden.

An der Hand einer grösseren Versuchszahl wurde der Nachweis gebracht, dass die typischen Adrenalinveränderungen an den Gefässen an ihrem Entstehen gehemmt resp. gehindert werden können. Es wurde betont, dass die betreffenden Mittel in ihrer Reaction auf den Organismus ein Zustandsbild gemeinsam haben d. i. das Blutbild einer Hyperleukocytose. Den in Verwendung gekommenen mitinjicirten Substanzen kommt in grösserem oder geringerem Grade ein formativer Reiz auf die weissen Blutkörperchen zu. Ausserdem ist von mehreren dieser Substanzen eine lymphagoge Wirkung bekannt, so namentlich von Terpentinöl und von Pyocyaneusprotein. Heinz betont, dass fast alle chemotactisch wirkenden Mittel gleichzeitig auch entzündlich wirken, selbst das ganz indifferente und specifisch chemotactische Aleunorat. Andererseits figuriren die meisten entzündungserregenden Substanzen als Beschleuniger des Lymphstroms. Winternitz hat sich die Frage vorgelegt, ob die Blutleukocytose mit einer vorausgegangenen Vermehrung der Leukocyten im Lymphstrom zusammenhängt. Er injicirt Terpentin und findet, dass auch nach Unterbindung des Ductus thoracicus die Vermehrung der weissen Blutzellen ca. 200 pCt. beträgt. Es dürften Hyperleukocytose und gesteigerter Lymphstrom zwei Eigenschaften sein, die zwar häufig zusammen auftreten, aber nicht in einem gegenseitigen unbedingten Abhängigkeitsverhältnis stehen. Leukocytose ist kein vorgetäuschtes Phänomen, nicht etwa der Effect einer ungleichmässigen Vertheilung der Leukocyten im Körper im Sinne einer peripheren Anhäufung, sie bedeutet vielmehr eine absolute Vermehrung der weissen

Digitized by Google

Blutzellen. Mit dem grössten Procentsatz betheiligen sich an der Vermehrung die polynucleären Leukocyten, diese vagirenden Phagocyten; es handelt sich somit nach Ehrlich und Lazarus um eine active Leukocytose.

Es entsteht nun zunächst die Frage, ob und in welchem Zusammenhang die nachgewiesene Mobilisation und Neubildung der Phagocyten mit der evidenten Hemmung des mortificirenden Processes in der Gefässmedia gebracht werden kann.

Die wandernden Blutzellen spielen in der gesammten Pathologie und namentlich in den speciellen Capiteln der Entzündung und der Infection eine grosse Rolle. Insbesondere die Franzosen unter der Führung Metschnikoff's haben diesen Blutzellen die grösste Bedeutung im Kampfe gegen die verschiedensten den Körper tangirenden Schädlichkeiten zugemessen. Nach ihnen sind es geformte, äusserst sensible Schutzkörper, die nicht nur eine phagocytäre i. e. die Fähigkeit besitzen, corpusculäre Stoffe in ihren Plasmaleib aufzunehmen, zu „fressen", sondern bis zu einem gewissen Grad auch befähigt sein sollen, Giftstoffe unschädlich zu machen (Metschnikoff, Gabitschewsky, Bouchard, Bordet). Obzwar unter den Giftstoffen dort hauptsächlich Bakterientoxine gemeint sind, so könnte man im Sinne des Erfahrungsmateriales dieser Forscher der Vorstellung Raum geben, dass die mit dem Adrenalin eingeführte giftige Gruppe desselben durch die bestehende active Leukocytose theilweise verankert i. e. in der Entfaltung ihrer nekrotisirenden Tendenz gehemmt resp. gehindert wird. Wenn es demnach bewiesen wäre, dass eine Hyperleukocytose, als einer experimentell geschaffenen Vermehrung der natürlichen Schutzkörper, giftige Stoffe im erhöhten Maasse unschädlich zu machen im Stande sei, so hätte man keinen Grund, an der Möglichkeit zu zweifeln, dass das Ausbleiben, bezw. die Hemmung der Bildung der Arterionekrose der Erfolg rein chemotactisch wirkender Mittel sei.

Jedoch ist die Beobachtung von der entgiftenden Eigenschaft der Phagocyten von anderer, namentlich deutscher Seite nicht bestätigt worden, es lässt sich daher diese Theorie in Ermangelung einer allgemeinen Anerkennung hier nicht erklärend heranziehen.

Von der blutdrucksteigernden Componente des Adrenalin ist es bekannt, dass sie sehr rasch in ihrer wirksamen Form im Organismus zerstört wird. Weder nach subcutaner noch nach intraperitonealer Application lässt sich eine arterielle Drucksteigerung registriren. Im directen Contact mit der Gewebszelle wird die Wirksamkeit der Nebennierenextracte rasch vernichtet. Cybulski erklärt das rasche Verschwinden der Wirkung nach intravenöser Injection durch oxydative Zerstörung, Oliver und Schäfer durch schnelles Hinausdiffundiren aus dem Blut, Fürth und Emden durch Diffusion oder Verdünnung in der Circulation. Nach den Erfahrungen, die man mit den Nebennierenextracten nach offenem Stehenlassen an freier Luft mit Bezug auf die Intensitätsabnahme der Blutdrucksteigerung machen kann, gewinnt die erste Erklärung an Wahrscheinlichkeit.

Ueber das Schicksal des eingeführten Adrenalingiftes im Organismus ist weniger bekannt. Das eine jedoch steht fest, dass Adrenalin

Digitized by Google

anders als intravenös den Thieren einverleibt, keine wesentlichen Veränderungen an der Gefässwand der grossen Arterien hervorruft. Es liegt nahe, die Unwirksamkeit des Adrenalin in toxischer Beziehung in jenen anderen Fällen ebenfalls auf ausgiebige, vielleicht oxydative Zerstörung zurückzuführen.

Auf der Basis dieser Ueberlegung komme ich im Folgenden zu den Erklärungsversuchen meiner Experimente. In jener Thierreihe, in der das Adrenalin bei bestehender Staphylomykose eingespritzt, keine histopathogene Wirkung zeigte, bestand ein septischer Process mit septischem Fieber. Für das letztere ist seit längerer Zeit die Thatsache bekannt und auch am Kaninchen erhärtet worden, dass während der Dauer der septischen Pyrexie die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung beträchtlich gesteigert sind. Entsprechend der Steigerung der im Körper ablaufenden Verbrennungsvorgänge kann angenommen werden, dass auch das injicirte und im Blute circulirende Adrenalin energischer unschädlich gemacht wird. Die blutdrucksteigernde Componente kommt in so kurzer Zeitfolge nach der Einspritzung zur Wirkung, dass man eine bedeutende Abnahme des Factors von vornherein nicht vermuthen wird. Immerhin zeigt der diesbezüglich angestellte Blutdruckversuch, dass die Drucksteigerung hinter der bei normalen, afebrilen Thieren in der Regel beobachteten zurückbleibt. Die toxische Componente muss im Rahmen der Vorstellung, dass sie unmittelbar die Medianekrosen verursacht, in zeitlich ausgedehnterer Wirkungsmöglichkeit gedacht werden, sie wird daher dem Oxydationsvorgang auch eine zeitlich breitere Angriffsperiode bieten und ausgiebiger unschädlich gemacht werden. Die Versuche mit der künstlichen Erhitzung der Thiere im Wärmekasten, welche zur Prüfung des Einflusses der Erhöhung der Körpertemperatur auf die Adrenalinwirkung unternommen wurden, haben das Resultat gebracht, dass diese Art der Körpertemperaturerhöhung keinen hemmenden Einfluss besitzt. Damit ist jedoch für den supponirten Einfluss des septischen Fiebers nichts Gegenbeweisendes gesagt. Denn wie schon Cohnheim betont, ist der Gaswechsel des Blutes beim Erhitzungsversuch ein durchaus anderer als im septischen Fieber. „Bei den durch hohe Temperatur des umgebenden Mediums überhitzten Meerschweinchen ist die O-Aufnahme und CO_2-Abgabe verringert."

Die mit Terpentin, mit Aleuronat, mit Pyocyaneusproteïn, mit Jodipin oder mit Sesamöl behandelten Kaninchen zeigten durchaus nur leichte Erhöhung der Eigenwärme. Diese Substanzen hingegen haben, wie bereits erwähnt, mehr oder minder ausgesprochene Hyperleukocytose und Anwachsen des Lymphstroms zur Folge. Während bei den Staphylokokken-Thieren neben den chemotactischen noch pyrogene Stoffe in Erscheinung treten, so treffen wir bei der eben erwähnten Versuchsreihe vornehmlich die reactiven Zustände chemotactisch wirkender und lymphtreibender Substanzen an. Pyocyaneusproteïn intravenös injicirt bewirkt beim Versuchsthier nach Gaertner und Roemer eine Steigerung des Lymphstroms um das 9fache — gemessen an dem Ausfluss aus dem Ductus thoracicus —.

Ueber die Lymphbildung und über die Voraussetzungen einer

Digitized by Google

Lymphsteigerung hat sich auf Grund sehr interessanter Thatsachen in neuerer Zeit neben der Ludwig'schen Filtrationstheorie und der Heidenhain'schen Secretionstheorie die Anschauung von Asher Anerkennung verschafft, darnach „das auslösende Moment für die Bildung der Lymphe in der specifischen Thätigkeit oder dem Stoffwechsel der Zellen zu suchen ist". Haben wir bei den Fieberthieren an die Möglichkeit einer entsprechend dem erhöhten Gasstoffwechsel im Blute eingetretenen Zerstörung des Adrenalingiftes diesseits der Capillaren gedacht, so hemmt für die andere Versuchsreihe kein Einwand die Vorstellung, dass die toxodynamische Adrenalingruppe in Folge der gesteigerten physiologischen cellulären Leistung unschädlich gemacht wird oder bei gesteigertem Filtrationsdruck im Capillarbezirk zum mindesten keinen Angriffspunkt an der Gewebszelle findet.

Mit dieser Deutung der einschlägigen Versuchsresultate kommen wir wieder auf die oben gegebene Auffassung von dem Wesen der reinen Adrenalinwirkung zurück. Dort haben wir eine ins Schädliche umgestaltete Beschaffenheit der die Gefässschichten durchspülenden Flüssigkeit und eine experimentell geschaffene constitutionelle Schwäche der betreffenden Gewebselemente als Vorbedingungen genannt; hier sind diese Vorbedingungen paralysirt, sei es, dass der zuführenden Blutflüssigkeit ihre Schädlichkeit genommen, oder dass lebhaftere Stoffwechselvorgänge in den in Betracht kommenden Gewebszellen angeregt werden.

Literatur.

Ueber Arterionekrose.

Josué, C. R. de la Société de Biologie. Nov. 1903.
Erb, Verh. d. 21. Congresses f. inn. Med. Leipzig. 1904.
Erb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 53.
Fischer, Verh. d. 22. Congresses f. inn. Med. 1905.
Fischer, Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 43.
Mönckeberg, Virchow's Arch. Bd. 171.
Scheidemantel, Virchow's Arch. Bd. 181. 2.
Julius Citron, Zeitschr. f. experiment. Path. u. Therapie. Bd. 1. 1905.
v. Rzentkowsky, Berl. klin. Wochenschr. 1904. 31.
v. Koranyi, Deutsche med. Wochenschr. 1906. 17.
Bilaud, D. Archiv f. klin. Med. Bd. 87.
Külbs, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 53. H. 2.
Ziegler, Beiträge f. path. Anatomie. 1905.
Braun, (ref.) Münch. med. Wochenschr. 1905. 11.
Boveri, Deutsche med. Wochenschr. 1906. 22.
Adler u. Hensel, Deutsche med. Wochenschr. 1906. 45.
Gilbert u. Lion, C. R. des séances de la Soc. de Biol. Oct. 1889.

Ueber Leukocytose und Lymphstrom.

Bail u. Weil, Ueber Beziehungen von Kaninchenleukocyten zum Staphylokokkengift. Wiener klin. Wochenschr. 1906. 27.
Dörn, Ueber Aggressine, Wiener klin. Wochenschr. 1906. 25.

Digitized by Google

Wright u. Douglas, Ueber Opsonine. Ref. Centralbl. f. inn. Med. 1905. S. 849.
Roemer, Darstellung und Wirkung proteïnhaltiger Bakterienextracte. Berl. klin. Wochenschr. 1891. 51.
Roemer, Berl. klin. Wochenschr. 1891. 36.
Brieger u. Fränkel, Ueber Toxalbumine. Berl. klin. Wochenschr. 1890. 11.
Buchner, Die chem. Reizbarkeit der Leukocyten u. deren Beziehung zur Entzündung u. Eiterung. Berl. klin. Wochenschr. 1890. 47.
Buchner, Pyogene Stoffe in der Bakterienzelle. Berl. klin. Wochenschr. 1890. 30.
Buchner, Münch. med. Wochenschr. 1894. S. 498 u. 589.
Heinz, Ueber Jod u. Jodverbindungen. Virchow's Arch. Bd. 155.
Winternitz, Versuche über den Zusammenhang örtl. Reizwirkung mit Leukocytose. Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 35, Bd. 36.
Metschnikoff, Ueber die patholog. Bedeutung d. intracellul. Verdauung. Fortschr. d. Med. 1883.
Metschnikoff, Ueber die Beziehungen d. Phagocyten zu Milzbrandbacillen. Virchow's Arch. Bd. 97.
Bordet, Phagocytose, Annales de l'Institut Pasteur. I. 10. 1896.
Bouchard, Traité de pathologie générale. T. 3. 1900.
Gabritschewski, Sur les propriété's chimiotactiques des leukocytes. Annales de l'Institut Pasteur. T. 4. 1890.
P. Th. Müller, Vorlesungen über Infection u. Immunität. Fischer, Jena. 1904.
Heidenhain, Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflüger's Arch. 49. Bd.
Asher, Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 36, 37, 40.

Ueber Adrenalin-Blutdrucksteigerung.

Gerhardt, Ueber die Wirkungsweise der blutdrucksteigernden Substanzen der Nebenniere. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44.
Gottlieb, Ueber die Wirkung des Nebennierenextractes auf Herz und Gefässe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 43.
Gottlieb, Ueber die Wirkung d. Nebennierenextractes auf Herz und Blutdruck. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 38.
Läven, Quantitative Untersuchungen über die Gefässwirkung von Suprarenin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51.
Heinz, Handbuch d. exp. Path. u. Pharm. Bd. II, Hälfte I.
Fürth u. Embden, Ueber die Zerstörung des Suprarenins im Organismus. Hofmeister's Beiträge z. path. u. physiolog. Chemie. Bd. 4.

Digitized by Google

XXI.

Aus dem physiologischen Institut in Berlin.

Ueber die Einwirkung des Kamphers auf das Herzflimmern.

Von

Prof. Dr. **Felix Klemperer** (Berlin).

Die von Seligmann[1]) und Gottlieb[2]) 1905 mitgetheilte Beobachtung, dass Kampher das Flimmern des überlebenden Herzens aufhebt und die Auslösung des Flimmerns am überlebenden, sowie am lebenden Herzen erschwert, ist von H. Winterberg[3]) auf Grund eingehender Nachprüfung fast in ganzem Umfange bestritten, von Gottlieb[4]) kürzlich unter Mittheilung erneuter Versuche voll aufrecht erhalten worden.

Die Resultate beider Autoren stehen sich ziemlich schroff gegenüber: Nach Winterberg ist „eine constante und sichere Wirkung des Kamphers auf das überlebende, spontan oder künstlich zum Flimmern gebrachte Herz nicht nachweisbar“ und „die minimale zu letalem Flimmern führende Stromstärke ist die gleiche bei mit Kampher-Alkohol oder nur mit Alkohol vorbehandelten Hundeherzen und nur unwesentlich geringer bei normalen Hunden“. Nach Gottlieb dagegen lässt sich die Beeinflussung des Flimmerphänomens durch Kampher unter den von ihm angegebenen Versuchsbedingungen „mit der Sicherheit eines Vorlesungsexperimentes demonstriren“ und er benutzt den Kampher in seinem Institute „als Mittel zur bequemen Aufhebung des störenden Flimmerns“ auch bei Gelegenheit anderer Herzversuche.

Bei dem doppelten Interesse, das die Einwirkung des Kamphers auf das Herzflimmern in Anspruch nehmen darf — indem einerseits eine Wirkung des Kamphers auf das Warmblüterherz dadurch experimentell sichergestellt würde, andererseits das eigenartige und noch dunkle Phänomen des Herzflimmerns eine weitere Beleuchtung erführe — erschien eine erneute Prüfung derselben geboten.

---

1) Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 52. S. 333. 1905.
2) Zeitschrift f. exp. Pathologie und Therapie. Bd. 2. S. 384. 1905.
3) Ebenda. Bd. 3. S. 182. April 1906.
4) Ebenda. Bd. 3. S. 588. November 1906.

Digitized by Google

Zu diesem Zwecke habe ich die folgenden Versuche angestellt:

I. Versuche am Langendorff'schen Herzpräparate.

1. Versuch (26. 6. 1906): Katzenherz (Durchblutungsdruck 85 mm, Temp. 38°) schlägt 15 Min. kräftig und regelmässig, dann allmählich schwächer, unregelmässig; nach weiteren 5 Min. Flimmern. Nach 2 Min. Umschaltung auf Kampherblut (25 ccm conc. Kampher-Kochsalzlösung auf 225 ccm Blutmischung): zunächst keine Veränderung; nach einigen Minuten im ganzen etwas kräftigere, doch sehr unregelmässige Bewegung, nur die Vorhöfe schlagen rhythmisch in sehr schnellen, kleinen Schlägen, der rechte Ventrikel zeigt langsame wogende Bewegung, der linke Ventrikel raschere, oberflächlichere flimmernde Bewegung. Nachdem die Kampherdurchspülung 8 Min. gedauert, ohne weitere Aenderung der Bewegung, wird die Durchblutung abgestellt. 5 Min. darauf ist fast völlige Ruhe eingetreten, nur der linke Ventrikel zeigt noch ganz schwaches Zittern der Oberfläche. Wiedereinstellung der Kampherblutspeisung: sofort kräftigere Bewegung, doch regellos, uncoordinirt, wogend. Der Versuch wird noch 45 Min. fortgesetzt; wiederholt wird durch starke elektrische Reizung (bei einem Rollenabstand von 7—5 cm) typisches Flimmern erzielt, das durch Durchblutung mit der Kamphermischung nicht verändert, durch Abstellung der Speisung jedesmal rasch und erheblich abgeschwächt wird; Wiedereinstellung der Blutzufuhr verstärkt dann regelmässig die Bewegung, und zwar in gleicher Weise bei Zufuhr blosser Blutmischung wie der Kampherblutmischung, eine rhythmische Action der Ventrikel wird durch beide nicht mehr erzielt.

2. Versuch (6. 7. 06): Katzenherz (Druck 80 mm, Temp. 38,5°) 10 Uhr 25 Min. im Langendorff-Apparat, schlägt kräftig und regelmässig. 11 Uhr 5 Min. elektrische Reizung (durch 2'' dauerndes Anlegen der Doppelelektrode an die vordere Coronararterie, am Uebergange ihres oberen ins mittlere Drittel) ergiebt bei einem Rollenabstand des mit einem Leclanché-Element verbundenen du Bois-Reymond'schen Schlittenapparates von 10 cm (= RA. 10) deutliche Extrasystolen, bei RA. 9—6 cm zunehmende Verstärkung und Häufung derselben zu längeren Reihen schneller kleiner Schläge (Tachycardie), welche in wachsendem Maasse das Anlegen der Elektrode überdauern, dann nach einer deutlichen Pause mit einer verstärkten Contraction in den regelmässigen Rhythmus des Herzens übergehen; bei RA. 4 cm Flimmern während der Reizung; bei RA. 3 Flimmern, das Anlegen der Elektrode 20'' überdauernd, worauf die Herzaction erst wogend und schwach, bald kräftiger und regelmässig einsetzt. — 11 Uhr 20 Min. Herzaction ganz erholt, kräftig und regelmässig. Durch ein von der Herzkanüle abzweigendes Seitenrohr (T-Rohr) werden in die das Herz speisende Blutmischung unmittelbar vor ihrem Eintritt in die Aorta 4 ccm Kampherblutmischung (2 ccm Blutmischung + 2 ccm gesättigter Kampherkochsalzlösung) eingespritzt; nach kurzer Zeit, als das vom Herzen abtropfende Blut deutlich nach Kampher riecht, wird die elektrische Reizung (wie oben) wiederholt: bis RA. 5 cm nur Extrasystolen, von RA. 5 an zunehmende Tachycardie, auch bei übereinandergeschobenen Rollen (RA. 0) kein Flimmern. — 11 Uhr 40 Min. nachdem der Kampher durch die Blutlösung längst ausgespült ist (das abtropfende Blut ist geruchlos), werden noch 10 ccm physiol. Kochsalzlösung von dem Seitenrohr der Herzkanüle aus durchgespritzt und danach von neuem gereizt; das Resultat entspricht genau dem der ersten Reizung: bei RA. 3 überdauerndes Flimmern. — 11 Uhr 55 Min. Kampher (in derselben Menge und Weise wie 11 Uhr 20 Min.) eingespritzt: bei Reizung kein Flimmern, auch nach 5'' langer Reizung bei RA. 0 nicht. — 12 Uhr Kampher durch 4 Spritzen à 5 ccm physiol. Kochsalzlösung von der Herzkanüle aus ausgespült, 12 Uhr 5 Min. Reizung: bei RA. 5 schwaches Flimmern, bei RA. 3 starkes, bei RA. 1 sehr starkes und anhaltendes Flimmern, das erst durch Abstellung der Blutspeisung beruhigt wird. — 12 Uhr 20 Min. flimmert das Herz nach Reizung bei RA. 2 anhaltend und stirbt 12 Uhr 30 Min.

Digitized by Google

3. Versuch (11. 7. 06): Katzenherz 10 Uhr 45 Min. im Apparat. 10 Uhr 55 Min. gereizt: bei RA. 5 sehr starke Tachycardie, in Wogen übergehend, die Reizung $^1/_2$ Min. überdauernd. Umstellung auf Kampherblut (200 Blutlösung + 30 Kampherkochsalzlösung): Herzaction sofort kräftiger. 11 Uhr 5 Min. Reizung: bei RA. 2 ccm Wogen; RA. 1 Flimmern, nicht überdauernd; bei RA. 0 nach 5″ langer Reizung Flimmern $1^1/_2$ Min. überdauernd. 11 Uhr 10 Min. Umstellung auf kampherfreie Blutlösung; 11 Uhr 15 Min. Reizung: bei RA. 3 Flimmern, nicht überdauernd; bei RA. 1 Flimmern, den Reiz überdauernd; nach 1 Min. auf Kampherblut umgestellt: Flimmern hält weiter an. 11 Uhr 20 Min. Speisung ganz abgestellt. 11 Uhr 24 Min. Herz bewegungslos; nach Einstellung der Kampherblutspeisung gute Action, Reizung ergiebt bei RA. 0 starke Tachycardie, kein Flimmern.

4. Versuch (12. 7. 06): Katzenherz 11 Uhr 5 Min. im Apparat (Druck 90 mm, Temp. 37°). 11 Uhr 20 Min. kräftige, gleichmässige Action (von einer am unteren Theil des linken Ventrikels eingehakten kleinen Klemme aus auf das Kymographion übertragen). 11 Uhr 40 Min. Reizung: bei RA. 17 erste Wirkung, RA. 15 deutliche Extrasystolen, RA. 12 starke Tachycardie, RA. 8 kräftiges Flimmern, überdauert. Nach 2 Min. (11 Uhr 50 Min.) Speisung abgestellt. 11 Uhr 55 Min. fast vollständige Ruhe des Herzens; 11 Uhr 57 Min. Speisung eingestellt, bald gute Herzthätigkeit. 12 Uhr 5 Min. in die Herzkanüle 4 ccm Kampherblut (2 Blut-, 2 Kochsalzkampherlösung) eingespritzt; keine sichtbare Veränderung (auch an der Curve nicht). 12 Uhr 6 Min. Reizung: bei RA. 6 anhaltendes Flimmern. 12 Uhr 8 Min. abgestellt. 12 Uhr 12 Min. Ruhe; Speisung wieder eingestellt. 8 ccm Kampherblut (wie oben) eingespritzt. 12 Uhr 14 Min. Reizung; von RA. 17 an Effect zunehmend, bei RA. 8 Flimmern. 12 Uhr 18 Min. abgestellt; 12 Uhr 20 Min. Speisung wieder eingestellt: geringe, doch rhythmische Action. Während von der Herzkanüle aus (bei abgestellter Blutzufuhr) das Herz mit Kochsalzlösung ausgewaschen wird, tritt Flimmern ein, das bald zum Tode führt.

5. Versuch (13. 7. 06): Katzenherz 11 Uhr 5 Min. im Apparat (Druck 70 mm, Temp. 37,5°). 11 Uhr 8 Min. spontanes Flimmern, 11 Uhr 10 Min. Kampherein spritzung von der Kanüle aus (2 ccm Kochsalzkampher mit 2 ccm Blut): Flimmern bleibt unverändert stark. 11 Uhr 15 Speisung abgestellt, nach 1 Min. schon Flimmern sehr viel geringer. 11 Uhr 18 Min. Ruhe, Speisung eingestellt; 11 Uhr 22 Min. Herz in kräftiger, regelmässiger Action (bei einer Durchströmung von 6,5 ccm Blutlösung in 1 Min.). 11 Uhr 30 Min. Blutabfluss riecht nicht mehr nach Kampher, es wird reichlich Kochsalzlösung durch das Herz gespült (von dem T-Rohr aus, ohne Abstellung des Blutstroms) und danach 11 Uhr 35 Min. gereizt: bei RA. 20 erster Effect, RA. 15 starker Effect, RA. 12 Tachycardie, RA. 10 Wogen und Flimmern (undeutlich) während der Reizung, RA. 8 starkes Flimmern überdauert den Reiz. 11 Uhr 38 Min. Speisung abgestellt, 11 Uhr 43 Min. wieder eingestellt. 11 Uhr 45 Min. gute Herzaction; Kamphereinspritzung (wie 11 Uhr 10 Min.), danach Reizung: bei RA. 10 erster Effect, RA. 5 Tachycardie, RA. 3 Wogen während der Reizung, RA. 1 Flimmern, stark und anhaltend. [Versuch 11 Uhr 50 Min. abgebrochen].

6. Versuch (18. 7. 06): Katze erhält 10 Uhr 35 Min. intravenös 4 ccm Kochsalzkampherlösung; 10 Uhr 45 Min. entblutet. 10 Uhr 57 Min. Herz im Langendorff-Apparat, schlägt anfangs schwach, bald kräftig und regelmässig. 11 Uhr 5 Min. Injection von 3 ccm warmer Kochsalzkampherlösung in die Herzkanüle. Reizung lange ohne jeden Effect, erst bei RA. 4 und 3 cm Extrasystolen, bei RA. 2 kleine schnelle Schläge, bei RA. 0 stärkere Tachycardie und Arhythmie, doch auch bei 10″ langer Application der Elektrode kein Flimmern, nicht einmal richtiges Wogen, nur sehr schnelle und kleine unregelmässige Contractionen und unmittelbar nach Abnahme der Elektrode kurze Pause, danach mit einem verstärkten Schlag einsetzend der regelmässige Herzschlag. — 11 Uhr 20 Min. Speisung abgestellt; von der Kanüle

Digitized by Google

aus Auswaschung des Herzens mit Kochsalzlösung; während derselben tritt leises Flimmern ein, das sich nach Einstellung der Speisung zusehends verstärkt und anhält; 11 Uhr 25 Min. abgestellt, bald nur noch leichtes Wogen. 11 Uhr 28 Min. eingestellt; Herz schlägt sehr schwach und unregelmässig, kommt nicht mehr in rechten Gang.

7. Versuch (19. 7. 06): Katze erhält von 10 Uhr 20 Min. bis 11 Uhr 20 ccm Kochsalzkampherlösung intravenös, dann entblutet (Blut riecht deutlich nach Kampher). 11 Uhr 10 Min. Herz schlägt im Langendorff-Apparat. 11 Uhr 20 Min. Reizung: bei RA. 8 deutlicher Effect, RA. 7 Flimmern schwach, RA. 6 Flimmern deutlich, die Reizung überdauernd. Nach kurzer Abstellung 11 Uhr 30 Min. Wiedereinstellung der Speisung und Injection von 4 ccm Kochsalzkampherlösung in die Herzkanüle; Reizung: bei RA. 4 Wogen, RA. 2 Flimmern, auch bei längerer Reizung nicht überdauernd, bei RA. 0 trotz wiederholter längerer Application der Elektroden, zuletzt $^3/_4$ Min. lang, kein anhaltendes Flimmern, fast sofort nach Abnahme der Elektroden setzt jedesmal der rhythmische Schlag wieder ein. 11 Uhr 38 Min. riecht das abtropfende Blut nur noch schwach nach Kampher, es werden noch 2 ccm Kochsalzkampherlösung in die Herzkanüle injicirt, die Reizung ergiebt jetzt bei RA. 4—1 zunehmende Tachycardie, erst bei RA. 0 Flimmern während der Reizung. — 11 Uhr 45 Min. Auswaschung des Kamphers durch Injection von 30 ccm warmer Kochsalzlösung in die Herzkanüle; Reizung: bei RA. 5 Flimmern während der Reizung, bei RA. 3 sehr stark und 1 Min. überdauernd, bei RA. 1 anhaltend bis zum Tode.

8. Versuch (20. 7. 06): Katzenherz 11 Uhr 10 Min. im Langendorff-Apparat (Durchblutungsdruck 100 mm, Temp. 37°). 11 Uhr 30 Min. elektrische Reizung: bei RA. 15 erster Effect, bei RA. 12 sehr stark (jagende, arhythmische Schläge), RA. 9 Flimmern, RA. 8 stark und anhaltend. 11 Uhr 35 Min. Speisung abgestellt; 11 Uhr 40 Min. in das ruhende Herz durch die Kanüle 4 ccm Kochsalzkampherlösung injicirt; unmittelbar darauf Blutzufuhr eingestellt und gereizt (11 Uhr 42 Min.): bei RA. 5 Extrasystolen, RA. 3 Tachycardie, RA. 2 Wogen, RA. 1 Flimmern, anfangs nicht überdauernd, nach wiederholter und längerer Reizung anhaltend.

9. Versuch (26. 7. 06): Katzenherz 11 Uhr 15 Min. im Apparat (Druck 90 mm, Temp. 36,8°). 11 Uhr 25 Min. Reizung: bei RA. 14 Tachycardie, RA. 10 Flimmern während des Reizes, RA. 8 starkes anhaltendes Flimmern. Nach Beruhigung desselben durch vorübergehende Blutabstellung 11 Uhr 35 Min. Injection von 5 ccm alkoholischer Kampherlösung (1 pCt. Kampher in 40 proc. Alcohol) durch die Herzkanüle in das gut schlagende Herz; danach Reizung: bei RA. 5 starke Tachycardie, bei RA. 3 Wogen und bei RA. 2 Flimmern während der Reizung, bei RA. 0 Flimmern bei wiederholter Reizung jedesmal 10—20″ lang überdauernd. 11 Uhr 42 Min. bis 11 Uhr 50 Min. Auswaschung des Kamphers durch Injection von Kochsalzlösung in die Kanüle; 11 Uhr 55 Min. erneute Reizung: bei RA. 8 Wogen. RA. 6 Flimmern, RA. 5 stark und anhaltend.

In diesen Versuchen ist der Kampher ohne Wirkung geblieben auf das spontan eingetretene Flimmern in Versuch 1 und 5 und auf das Flimmern nach elektrischer Reizung in Versuch 3. Hierin stimmen meine Resultate also mit denen Winterberg's überein. In Versuch 3 dauerte die Kampherdurchspülung nur kurz, in Versuch 5 aber 5 Minuten und in Versuch 1 sogar 8 Minuten — ob bei weiterer Fortsetzung der Kampherdurchspülung das Flimmern vielleicht noch aufgehoben worden wäre, bleibe dahingestellt; als ein Mittel zur bequemen Aufhebung des Flimmerns könnte ich es auch dann nicht ansehen.

Wenn in diesem Punkte meine Versuche denen Gottlieb's widersprechen, so bestätigen sie um so nachdrücklicher seine andere Behauptung,

Digitized by Google

dass nämlich der Kampher die Auslösung des Flimmerns erschwert. Unter 8 Versuchen (2—9) wird nur in einem (4) das Herz nach der Kampherinjection durch den gleich starken Reiz zum Flimmern gebracht, wie vor derselben; in den anderen 7 Versuchen ist eine erhebliche Verstärkung des Stromes zur Erzeugung des Flimmerns nach Kampherzufuhr erforderlich und mehrmals wird auch durch den stärksten angewandten Strom an dem kampherbehandelten Herzen kein Flimmern mehr erzielt. Der Einwand Winterberg's, dass auch das nicht vorbehandelte Herz bei jeder späteren Reizung zunehmend stärkerer Ströme bedürfe, um in Flimmern zu geraten, als das frische Herz bei der ersten Reizung, könnte vielleicht gegen einige dieser Versuche — etwa 5 und 8 — erhoben werden, trotzdem die Differenz der erforderlichen Stromstärke vor und nach der Kampherzufuhr hierfür zu gross erscheint. Keine Geltung aber kann dieser Einwand haben gegenüber Versuch 3, und vollends beweisend für die Wirkung des Kamphers sind die Versuche 2, 7 und 9, in welchen wiederholt das Herz nach Kampherzufuhr schwer oder gar nicht zum Flimmern gebracht wird, während es jedesmal nach Auswaschung des Kamphers wieder durch schwächere Ströme in Flimmern versetzt wird. Hier kann die Erschwerung des Flimmerns bei der späteren Reizung unmöglich auf die Schwächung des Herzens durch die vorangehende Reizung bezogen werden und deshalb braucht ein solcher Zusammenhang auch für die übrigen Versuche nicht angenommen zu werden: vielmehr ist in allen unseren Fällen die Erschwerung des Flimmerns bei der späteren Reizung auf die inzwischen erfolgte Kampherzufuhr zu beziehen. Weshalb diese in Versuch 4 wirkungslos blieb, ist unklar; der hohe Durchblutungsdruck von 90 mm (gegenüber dem von Gottlieb gewählten von 30—40 mm), auf den Gottlieb Winterberg's Versuchen gegenüber hinweist, kann nicht die Ursache sein, da derselbe und selbst ein höherer Druck in meinen anderen Versuchen die Kampherwirkung ja nicht hindert. Die Wirkung des Kamphers muss mit Rücksicht auf diesen negativen Versuch — und auch mit Rücksicht auf die Nichtaufhebung des einmal bestehenden Flimmerns in meinen Versuchen — als eine nicht constante, auch nicht sehr starke bezeichnet werden, an ihrem Vorhandensein aber am überlebenden Herzen ist kein Zweifel.

II. Versuche am normal schlagenden Herzen.

a) Versuche am Katzenherzen.

Controlversuche: 1) 9. 10. 06. Katze; leichte Aethernarkose; Tracheotomie, künstliche Athmung; Herz freigelegt. Elektrische Reizung (in derselben Weise, wie am überlebenden Herzen ausgeführt, s. S. 390): bei RA 26 cm deutlicher Effect, RA 20 Tachycardie, RA 15 Wogen, RA 13 Flimmern während der Reizung, RA 10 Flimmern anhaltend bis zum Tode.

2) 31. 10. 06. Sehr grosse Katze, ebenso vorbehandelt. Reizung ergiebt erst bei RA 15 regelmässigen Effect (Extrasystolen), bei RA 13 stärker, RA 10 stark (Tachycardie), RA 9 Flimmern während der Reizung, RA 8 Flimmern überdauernd, RA 7 tödtlich.

Kampherversuche: 1) 17. 10. 06. Junge Katze, ebenso vorbehandelt. Carotisdruck 70 mm Hg. In Vena jugularis langsam 10 ccm gesättigter Kampher-Kochsalzlösung injicirt. Reizung: bei RA 12 erster Effect, bei RA 8 deutlich, RA

Digitized by Google

6—4 zunehmende Tachycardie, RA 3—1 Wogen, RA 0 Flimmern, erst bei 5″ langer Dauer kurz überdauernd, nach 15″ Dauer 7″ lang überdauernd, nach 60″ Dauer bis zum Tode anhaltend.

2) 27. 10. 06. Grosse Katze, hat seit 3 Tagen subcutane Injectionen von 10proc. Kampheröl, im Ganzen 25 ccm erhalten. 11 Uhr Carotisdruck 75 mm, Puls 210. 11 Uhr 10 Min. Tracheotomie, künstliche Athmung; Blutdruck 65 mm, Puls 220. 11 Uhr 20 Min. Herz freigelegt; Blutdruck 45, steigt bald auf 50, Puls 170. Elektrische Reizung des Herzens: bei RA 12 erster geringer, nicht regelmässiger Effect. 11 Uhr 35 Min intravenös 4 ccm Kampher-Kochsalzlösung; Blutdruck unverändert, Puls 160, kräftig. Reizung von RA 10 an Effect. 11 Uhr 45 Min. zweite intravenöse Kampferinjection (4 ccm); Blutdruck 50, Puls 140, sehr kräftig. Reizungseffect wie vorher von RA 10 an positiv, bei RA 8 sehr stark, bei RA 5 Flimmern unter sofortiger Blähung des Herzens, bis zum Tode dauernd.

3) 16. 11. 06. Katze erhält um 10 Uhr 10 ccm conc. Kampher-Kochsalzlösung intraperitoneal, 10 Uhr 30 Min. bis 10 Uhr 40 Min. ebensoviel intravenös injicirt. 10 Uhr 50 Min. Reizung des freigelegten Herzens: von RA 8 an Effect, bei RA 2 sehr stark, RA 0 Wogen, erst nach langer Application der Elektroden (bis 30″) 5—10″ überdauernd, dann in rhythmisches, kräftiges Schlagen übergehend.

4) 24. 11. 06. Junge Katze: 15 ccm Kampher-Kochsalzlösung intravenös. Reizung: bei RA 8 erster Effect, bei RA 4 stark, RA 2 Wogen, RA 1 Flimmern, nach der ersten Reizung (von 2″ Dauer) überdauernd, tödtlich.

5) 10. 12. 06. Junge Katze: 10 ccm Kampher-Kochsalzlösung intravenös. Reizung: bei RA 10 erster Effect, RA 5 stark, RA 2 Flimmern. Unmittelbar nach Beginn des sehr lebhaften Flimmerns (aus vorher mit der Vene verbundener Spritze) rasche intravenöse Injection von 5 ccm Kampher-Kochsalzlösung: Flimmern hört sofort auf, energischer rhythmischer Herzschlag. Reizung fortgesetzt: RA 2, 1 u. 0 zunehmende Tachycardie, erst bei 15″ langer Application der Elektroden (RA 0) beginnt Flimmern, das mit Abnahme der Elektroden sofort aufhört. Nach 5 Minuten dritte Kampherinjection (5 ccm) und Reizung: bei RA 0 nach 30″ langer Reizung Flimmern fast 1 Minute überdauernd, dann regelmässiger Schlag.

6) 12. 12. 06. Grosse Katze. 11 Uhr 10 Min. Herz freigelegt. 10 ccm Kampherlösung intravenös. Reizung: RA 7 erster Effect, RA 2 Wogen während der Reizung. 11 Uhr 20 Min. bis 11 Uhr 30 Min. intravenös 10 ccm Kampher-Kochsalzlösung; Reizung: RA 2 u. 1. Tachycardie, RA 0 bei kurzer Reizung nur sehr schnelle, ungleiche Schläge, bei längerer Reizung Flimmern, das kurz überdauert; bei der 7. Reizung von 30″ Dauer 12″ überdauerndes Flimmern, nach der nächsten Reizung von nur 10″ Dauer stirbt das Herz nach $^1/_2$ Minute flimmernd ab.

b) Versuche am Hundeherzen.

Controlversuche: 1) 24. 7. 06. Hund ($4^1/_2$ kg) leicht curarisirt. Tracheotomie, künstliche Athmung; Aethernarkose. Herz freigelegt. Druck in der Carotis 50 mm Hg. Reizung des Herzens bei RA 17 Arhythmie, Blutdruck 30; bei RA 15 kleine schnelle Schläge, Blutdruck sinkt auf 15 mm, steigt bei Abnahme der Elektroden wieder auf 40 mm; bei RA 13 kräftiges Flimmern mit enormer Blähung des ganzen Herzens, Carotisdruck 0; nach ca. 2 Min. schlagen die Vorhöfe wieder rhythmisch, die Ventrikel flimmern bis zum Tode.

2) 27. 7. 06. Hund (6 kg), subcutan 0,05 Morphium, sonst wie Hund 1 vorbehandelt. Reizung beginnt mit RA 20: sofort deutliche Extrasystole; bei RA 15 kräftiges Flimmern der Ventrikel, Vorhöfe schlagen weiter, Carotisdruck 0; rechter Ventrikel sofort, linker erst nach $^1/_4$ Min. gebläht. Wiederholte Reizung der am Hals freigelegten Vagi bringt die Vorhöfe jedesmal zum Stillstand, die flimmernden Ventrikel werden nicht beeinflusst.

Digitized by Google

3) 18. 1. 07. Hund (6 kg). Morphium-Aethernarkose. Reizung: RA 14 Extrasystolen, RA 12 sehr schnelle, kleinste Schläge (Wogen ?). 5 Minuten Pause und langsame intravenöse Injection von 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung; Reizung: bei RA 16 Extrasystolen, RA 14 Tachycardie. 10 Min. Pause und innerhalb 5 Min. intravenöse Injection von 10 ccm Kochsalzlösung; bei RA 12 tödtliches Flimmern.

Kampherversuche: 1. 25. 7. 06. Hund (5 kg), leicht curarisirt; künstliche Athmung; geringe Aethernarkose. Herz freigelegt. In die Vena jugularis externa langsam innerhalb 10 Min. 20 ccm conc. Kampher-Kochsalzlösung injicirt. Carotisdruck sinkt von 75 auf 50 mm, steigt nachher innerhalb 3 Min. auf 80; Puls vorher 120. nachher 100, Amplitude (am Hg-Manometer beobachtet) sichtlich grösser. Reizung des Herzens: bei RA 12 erster Effect, RA 10 Tachycardie, RA 8 Flimmern bis zum Tode.

2) 28. 7. 06. Hund ($6^3/_4$ kg), Morphin 0,05, sonst wie Hund 1 vorbehandelt. Intravenös sehr langsam 30 ccm Kampher-Kochsalzlösung injicirt. Reizung: RA 10 regelmässige Extrasystolen, RA 8 Tachycardie, RA 6 Wogen, RA 5 Wogen überdauert die Reizung 1—2 Secunden, RA 4 Wogen, nach ca. 2″ in Flimmern übergehend, das bis zum Tode anhält.

3) 31. 7. 06. Hund ($4^1/_2$ kg), wie der vorige vorbereitet. Reizungseffect bei RA 16 positiv, bei RA 15 stärker, RA 14 Tachycardie. Danach 20 ccm Kochsalz-Kampher intravenös und Wiederholung der Reizung: RA 10 starker Effect, RA 8 sehr starke Tachycardie, RA 6 Wühlen und Wogen, die 2″ dauernde Reizung nicht überdauernd. Während der nächsten 10 Min. 20 ccm Kampherlösung intravenös; danach Reizung: bei RA 6 Tachycardie, RA 4 Wogen; RA 3 Wogen überdauert ca. 2″ die Reizung, dann guter Schlag; RA 2 Wogen, überdauert wie vorher etwa 2″ und geht dann unter Blähung des Herzens in Flimmern über, das tödtlich wird.

4) 4. 8. 06. Hund (5 kg), curarisirt. Intravenös 25 ccm Kampher-Kochsalzlösung. Reizung: bis RA 12 kein Effect, bei RA 11 sofort tödtliches Flimmern.

5) 8. 8. 06. Hund ($5^1/_2$ kg), erhielt in den letzten 24 Stunden 3mal 5 ccm Kampheröl (10 proc.) subcutan. Morphium-Aethernarkose. Reizung bei RA 14 starke Extrasystolen. Intravenös innerhalb 12 Min. 30 ccm Kampher-Kochsalzlösung; Reizung bis RA 10 ohne Effect, bei RA 8 deutliche Extrasystolen, bei RA 5 tödtliches Flimmern.

6) 30. 11. 06. Hund ($7^1/_4$ kg). Morphium-Aethernarkose. Intravenös 30 ccm Kochsalz-Kampher. Reizung bei RA 12 erster Effect; RA 7 Wogen, bei wiederholter Reizung intensiver und kurz überdauernd; RA 6 bei der ersten Reizung Flimmern.

7) 14. 12. 06. Hund ($4^1/_2$ kg). Morphium-Aethernarkose. Reizung bei RA 20 Extrasystole. Kochsalz-Kampherlösung 10 ccm intraperitoneal und 10 Min. später 10 ccm innerhalb 5 Min. intravenös injicirt. Reizung bei RA 12 erster Effect, RA 8 Wogen, RA 5 Flimmern.

8) 18. 12. 06. Hund ($6^1/_2$ kg), hat seit 3 Tagen 3 mal 10 ccm Kampheröl (10 proc.) subcutan erhalten; ebenso vorbereitet, wie Hund 7; intravenös 20 ccm Kampher-Kochsalzlösung; 15 Min. später Reizung: erster Effect bei RA 8, sich steigernd bis RA 4 zum Wogen; 5 mal wiederholt je 2″, jedesmal stärkeres Wühlen, vom Flimmern nicht sicher unterscheidbar, vom 3. Mal kurz überdauernd, beim 5. Mal unter Blähung in typisches, tödtliches Flimmern übergehend.

9) 19. 1. 07. Hund (nahezu 9 kg), 0,08 Morphium, Aethernarkose. Intravenös 20 ccm Kampher-Kochsalzlösung langsam injicirt; Reizung: RA 14 erster Effect, RA 12 Tachycardie. 20 ccm Kampher-Kochsalzlösung langsam intravenös, Reizung: RA 10 erster Effect, RA 7 Tachycardie, RA 6 Wogen, RA 5 Wogen, die Reizung kurz überdauernd. Intravenös ziemlich schnell (in 2 Min.) 10 ccm Kampherlösung; Reizung: bei RA 5 Tachycardie, RA 4 Wogen, RA 3 Flimmern.

Digitized by Google

Von diesen Versuchen ergeben die an der Katze ausgeführten dasselbe Resultat, wie die Versuche am überlebenden Katzenherzen. Während die Herzen der 2 Controlkatzen nach elektrischer Reizung bei einem Rollenabstand von 10 und 7 cm in tödtliches Flimmern gerathen, tritt dasselbe bei den mit Kampher vorbehandelten Katzen erst bei RA 1 cm oder RA 0 (4 Versuche) ein, zum Theil erst nach langdauernder Reizung, zum Theil selbst dann nicht. Auch hier jedoch keine Regelmässigkeit der Wirkung: bei Katze 2 tritt trotz Kampherzufuhr bei RA 5 tödtliches Flimmern ein.

Die Versuche am Hunde, auf die Gottlieb und Winterberg besonderen Werth legen, weil das Hundeherz nach allgemeiner Erfahrung, wenn es einmal zum Flimmern gebracht ist, sich nicht mehr erholt, sondern flimmernd abstirbt, ergeben ein weniger ausgesprochenes Resultat. Es beträgt der

		Schwellenreiz in ccm RA	und der letale Reiz in ccm RA
bei Controlhund	1	17	13
„	2	20	15
„	3	14	12
Kampherhund	1	12	8
„	2	10	4
„	3	10	2
„	4	11	11
„	5	14	5
„	6	12	6
„	7	12	5
„	8	8	4
„	9	14	3

Die Schwelle der elektrischen Reizbarkeit erscheint danach durch den Kampher nur wenig verändert. Deutlicher dagegen ist die zum Flimmern führende letale Reizstärke verändert. Nur in etwa der Hälfte der Versuche freilich (2, 3, 8 u. 9) ist der Unterschied derselben gegenüber den Controlthieren gross genug, um an sich mit Sicherheit für die Wirkung des Kamphers zu sprechen. In den übrigen Versuchen fehlt entweder jeder Unterschied (in Versuch 1, besonders aber 4) oder derselbe ist relativ gering, so dass er wohl noch mit der verschiedenen Resistenz des Herzens gegenüber dem elektrischen Strom erklärt werden könnte. Dem aber steht die Versuchsanordnung in Versuch 7 und 9 entgegen, wo deutlich mit der Kampherzufuhr die Reizbarkeit des Herzens sinkt. Dass dieses Sinken durch die frühere Reizung und nicht durch die Injection des Kamphers verursacht sei — wie Winterberg annimmt — darf als ausgeschlossen gelten, einmal durch die zur Erholung längst ausreichende Zeit, die zwischen den beiden Reizungen liegt, und zweitens durch den Controlversuch (3), in welchem nach Injection blosser Kochsalzlösung die spätere Reizung das Herz ebenso empfindlich und sogar empfindlicher antrifft, als die erste Reizung. Somit darf für den überwiegenden Theil der Versuche — in Bestätigung der Angabe Gottlieb's — eine Kampherwirkung in dem Sinne an-

Digitized by Google

genommen werden, dass das Herz gegen die Reizung mit dem Inductionsstrom weniger empfindlich geworden ist und schwerer zum Flimmern gebracht wird.

Ebenso wie Winterberg sah ich in meinen Versuchen am Hunde das Herz nur von dem Zustand uncoordinirter Thätigkeit sich wieder erholen, der als Wogen oder Wühlen bezeichnet wird, nicht aber von dem stärkeren Flimmern, welches stets bis zum Tode anhielt. Einen wesentlichen Unterschied aber zwischen Wogen und Flimmern derart, dass das wogende Hundeherz spontaner Erholung fähig sei, das flimmernde regelmässig in diesem Zustande absterben müsse, vermag ich nicht anzuerkennen. Wogen und Flimmern, die Winterberg selbst übrigens nur für graduell verschiedene Zustände ansieht, sind nicht scharf auseinanderzuhalten; sie gehen ebenso in einander über, wie der Zustand beschleunigter und dabei arhythmischer Herzthätigkeit, den ich in meinen Protokollen als Tachycardie bezeichnet habe, bei zunehmender Steigerung unmerklich in das Wogen übergeht[1]). Dass in meinen Versuchen bei den mit Kampher behandelten Hunden das Wogen so häufig überwunden wird, während dies bei den Controlthieren nur einmal andeutungsweise der Fall ist — in Versuch 3 — beweist ebenso den Einfluss des Kamphers, wie in Gottlieb's Versuchen die Erholung vom Flimmern; nur erscheint dieser Einfluss geringgradiger als in Gottlieb's Versuchen.

Zum Schluss seien einige analoge Versuche an mit anderen Herzmitteln vorbehandelten Thieren mitgetheilt, die für die Beurtheilung der Kampherwirkung von Interesse sein dürften. Dieselben sind veranlasst durch die Angabe von Braun und Mager[2]), dass auch die Digitalissubstanzen das Flimmern zu beseitigen vermögen.

1) 29. 11. 06. Katze. Carotisdruck 80 mm. Tracheotomie, künstliche Athmung, Aethernarkose. Druck bis 60 gefallen, Puls 220. Herz freigelegt; Druck 45, Puls 200. Intravenös $^1/_2$ mg Strophantin injicirt; Puls 120, Druck 70, steigt auf 90 bei 100 Pulsen. Elektrische Reizung des Herzens: RA 20—12 ohne Effect, RA 11 unsicherer, RA 10 deutlicher Effect, bei RA 4 zunehmende Tachycardie, RA 3 Wogen, nicht überdauernd. Zweite intravenöse Injection von $^1/_2$ mg Strophantin: RA 2 starkes Wogen, $^1/_2$ Min. überdauernd, RA 1 Flimmern.

2) 8. 12. 06. Katze, ebenso vorbehandelt; Blutdruck 50, Puls 196. 0,001 Strophantin intravenös. Druck 80, Puls 132; Herzaction sichtlich kräftiger. Reizung von RA 7 cm an Effect, bei RA 0 sehr starke Arhythmie und Tachycardie, kein Flimmern trotz 30″ langer Application der Elektroden.

3) 6. 8. 06. Hund, curarisirt. 60 mm Druck, 82 Pulse. 0,2 mg Strophantin intravenös. 75 Druck, 76 Pulse. Herz freigelegt. 65 Druck, 68 Pulse. 0,3 mg Strophantin intravenös. 57 Druck, 64 Pulse. Reizung des Herzens: Erster Effect bei RA 10 cm, starker Effect bei RA 7, RA 6 Wogen, RA 5 Flimmern, tödtlich.

4) 4. 12. 06. Katze, mit 0,2 Coffeïn (intravenös) vorbehandelt. Reizung: bei RA 15 erster Effect, bei RA 9 cm anhaltendes Flimmern.

Danach setzt Strophantin in dem gleichen Maasse, wie der Kampher, die Reizbarkeit des Herzens durch den faradischen Strom herab und erschwert den Eintritt des Flimmerns, während Coffeïn diese Wirkung nicht zu haben scheint.

---

1) Vergl. a. J. Gewin, Das Flimmern des Herzens. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol.-Abth. 1906. Suppl. Bd. S. 249.

2) Citirt nach Seligmann, l. c. S. 344.

Digitized by Google

XXII.

Aus der Klinik Chrobak.

Ueber den Uebergang von Arzneistoffen in die Frauenmilch.

Von

Dr. **Constantin J. Bucura,**

Assistenten der Klinik.

Die Frage, ob ein von der Mutter eingenommenes Medicament in die Milch übergehe und so eine Wirkung auf das säugende Kind ausüben könne, drängt sich Einem sehr oft auf, ohne dass man hierfür in allen Fällen eine verlässliche Antwort geben könnte.

Die mit Sicherheit in der Milch aufgefundenen Medicamente sind äusserst gering. Sehen wir die einzelnen gangbarsten Medicamente durch, so finden wir vor allem interessante Versuche von Fehling betreffs des Ueberganges von Natrium salicylicum, Jodkali, Ferrocyankali, Quecksilber, Acidum citricum, Salzsäure, Essigsäure und vor allem von Narcoticis. Die Versuche mit Jodkali führte Fehling so aus, dass er der Mutter das Medicament eingab und in wiederholten Untersuchungen den Jodnachweis im kindlichen Harn lieferte; hierbei ergab sich, dass Jod im kindlichen Urin nachweisbar war, und dass die Reaction 72 Stunden nach Einnahme des Medicamentes anhält — ein strieter Beweis für den Uebergang des Jods in die Milch und mit ihr in den kindlichen Körper. Auch das von der Mutter eingenommene Natrium salicylicum konnte Fehling im kindlichen Urin nachweisen und zwar schwand diese Reaction im Urin 24 Stunden nachdem die Mutter das Medicament eingenommen hatte.

Die Versuche Fehling's, den Uebergang der Narcotica betreffend, sind vielleicht nicht ganz beweisend, wegen der Schwierigkeit zufällige Zustände von den durch die betreffenden Medicamente bedingten, auseinander zu halten; für diese Medicamente hat Fehling nur klinische Versuche aufzuweisen. Er verabfolgte der Mutter 1—4 g Chloral, ohne einen nennenswerthen Einfluss auf das Schlafbedürfniss des Kindes nachweisen zu können. Hier und da beobachtete er zwar eine grössere Unruhe des Kindes und einen darauf folgenden öfteren und längeren Schlaf, hauptsächlich wenn das Kind $^3/_4$ Stunden nach dem ersten Einnehmen an die Brust angelegt wurde, weshalb er auch den Rath ertheilt, mit dem Anlegen lieber $1^1/_2$—2 Stunden nach dem Einnehmen zu warten.

Digitized by Google

Nach Verabfolgung von Atropin bis zu 0,005 pro dosi konnte er beim Kinde nur in einigen Fällen deutliche Erweiterungen der Pupille feststellen; doch war diese Reaction nicht immer gleich. Ueber den Uebergang von Narcoticis in die Milch finden wir noch Untersuchungen bei Fubini und Cantù und zwar betreffen diese Versuche eine säugende Ziege; derselben wurden täglich 0,025, später 0,05 Morphium zugeführt, wobei sich das Alkaloid in einer Milchmenge von 550 g chemisch nachweisen liess. Ueber die Ausscheidung des Atropin mittels der Milch haben dieselben Autoren Untersuchungen bei Katzen und Hündinnen angestellt, indem sie 0,001 Atropin verabfolgten und 24 Stunden danach den Vagus der säugenden Jungen untersuchten. Sie fanden hierbei, dass Vagusreizung keinen hemmenden Einfluss aufs Herz mehr ausübte. Die für diese Versuche angestellten Controlversuche fielen zu Gunsten des Atropin aus.

L. van Ittalie gelang es nicht bei Kühen den Uebergang von Morphium festzustellen; ebensowenig den Uebergang von Physostigmin und Pilocarpin. Ueber den Uebergang des Chloroforms in die Milch fehlt eine unzweideutige Angabe, da man Scanzoni's Beobachtung, dass das Kind einer Mutter, die chloroformirt worden war, die Brust nach wenigen Zügen losliess und darauf 8 Stunden lang in auffallend tiefen Schlaf verfiel, dann 2 Tage lang auffallend unruhig war, nicht als Beweis für den Uebergang annehmen kann. Ueber einen solchen seitens des Aethers in die Milch, finden wir ausser einer klinischen Beobachtung Marfan's, wonach ein Kind nach Aethernarkose der Mutter, wiederholt die eingenommene Milch erbrochen hatte, die verlässlichere Angabe Gorup's und Besanetz', dass es ihnen gelungen sei, nach Aethernarkose den Aether aus der Milch abzudestilliren.

Ueber Galactophanie des Alkohols findet sich bei Klingemann die Angabe, dass bei einer Ziege 200 ccm Alkohol schwere Vergiftungserscheinungen hervorriefen und hierbei der Alkohol in der Milch nachweisbar war. Rosemann kommt zu dem Schlusse, dass bei mässigem Alkoholgenuss ein Uebergang in die Milch nicht stattfinde, bei grossen Mengen aber höchstens 0,2—0,6 pCt. des eingeführten Alkohols in der Milch nachweisbar seien.

Fehling's Untersuchungen mittelst Jod haben wir schon erwähnt. Ebenso war es Stumpf gelungen, das Jod in der Milch nachzuweisen, wobei er auch quantitative Bestimmungen anstellte und schon in geringen Milchmengen in Darreichungsdosen von 1—4 g den Procentgehalt der Milch an Jod zwischen 0,0017—0,0052 feststellte. Flamini experimentirte an Ziegen und fand hierfür am geeignetsten hypodermatische Application öliger Lösungen von metallischem Jod. In der Milch fand sich $^1/_2$ so viel Jod, als im Urin; die Menge wächst mit der Quantität des Injicirten und auch im Verhältniss zur Sättigung des Thieres mit Jod, so dass zur grössten Ausbeute diese Sättigung Vorbedingung scheint; er hat bis zu 0,12 Jod pro Liter erhalten und glaubt, dass diese Menge gross genug ist, um diese Milch bei Kindern eventuell therapeutisch verwenden zu können. Jodhaltige Schilddrüsensubstanzen (Thyroidin und Jodothyrin) scheinen ebenso wie Jod in die Milch über-

Digitized by Google

zugehen; allerdings sind die diesbezüglichen Angaben (Mosse und Cathala, Bang) nicht durch chemische Untersuchungen bewiesen, sondern nur durch den Nachweis des Zurückgehens von kindlichen Strumen durch die entsprechende mütterliche Medication gestützt. Betreffs des Jodoforms fand Fehling beim Einpudern der mütterlichen Geschlechtstheile mittelst desselben, Jod sowohl in der Muttermilch, als auch im kindlichen Harn.

Ueber den Uebergang des Quecksilbers in die Milch finden sich mehrere Versuche, allerdings widersprechender Natur. Ich will darauf hier nicht näher eingehen, verweise vielmehr auf die diesbezüglichen Angaben im Sammelreferate Thiemich's.

Ueber den Uebergang von Bromkalium in die Milch lässt sich aus der Literatur nichts Sicheres sagen, da mir die Arbeit Longchlius „Ueber Jod und Bromausscheidung durch die Brustdrüse" nicht zugänglich war, aus dem Referate Thiemich's aber etwas sicheres in dieser Hinsicht nicht zu entnehmen ist. Anderweitige Angaben über das Brom beziehen sich nur auf klinische und zwar keineswegs eindeutige Beobachtungen (vergl. bei Thiemich); ebenfalls aus dem Referate Thiemich geht hervor, dass nach Lewald und Gabriel Pouchet Arsenik in die Ziegenmilch sicher übergehe. Betreffs des Eisens ist ein einwandfreier Beweis, dass der normale Gehalt der Milch durch Zufuhr von Eisenpräparaten gesteigert werde, sehr schwer, ja fast gar nicht zu erbringen, da nach Jolles und Friedjung der normale Eisengehalt der Milch zwischen 3,52 und 7,21 mg pro 1 l schwankt. Die älteren Literaturangaben finden sich bei Thiemich wiedergegeben und auch die Einwände gegen die Richtigkeit derselben. Fehling konnte Ferrocyankalium in der Frauenmilch nicht nachweisen. Von neueren Untersuchungen möchte ich die Giordani's erwähnen. Er fand an 2 Ziegen im Anschlusse an wiederholte und steigende Eisendosen subcutan verabfolgt, den Eisengehalt der Milch auf das doppelte bis dreifache vermehrt. Inwieweit diese Resultate in Anbetracht der starken Normalschwankungen des Eisengehaltes der Milch als einwandfrei gelten können, mag dahin gestellt bleiben. Keinesfalls glaube ich, ist der Uebergang des Eisens hierdurch erwiesen.

Fehling's positive Untersuchungen über den Uebergang der Salicylsäure wurden schon erwähnt; ebenso war es Pauli gelungen, Salicylsäure in der Milch nachzuweisen. Auch das Antipyrin (vergl. Thiemich) wurde in der Milch sicher nachgewiesen (Pingani, Fieux).

Der Uebergang von Blei wurde nur an Ziegen untersucht und derselbe von Lewald und Stumpf als positiv angegeben. Lewald gab weiters einer Ziege das im Wasser völlig unlösliche Zinkoxyd ein (täglich 1 g) und fand 4—18 Stunden lang in der Milch Zink. Nach 58—60 Stunden war es aus der Milch völlig verschwunden. Baumm und Seliger gelang es den Uebergang von Kupfersulfat bei Ziegen nachzuweisen. Ebenfalls nur bei Ziegen constatirte Lewald den Uebergang von Wismut in die Milch.

Schauenstein und Späth sollen bei Verabfolgung von Rheum Chrysophansäure durch die Ammoniak-Probe in der Milch nachgewiesen

Digitized by Google

haben; dieselbe Farbenreaction giebt aber auch die Umikoff'sche Probe, die nach Marchetti's Untersuchungen auf der Anwesenheit von Milchzucker beruht. Es ist daher möglich, ja wahrscheinlich, dass Schauenstein und Späth diese damals unbekannte Reaction für die erwartete Chrysophansäure gehalten haben (Thiemich); somit kann der Uebergang von Rheum nicht als erwiesen betrachtet werden. Denselben Autoren gelang es nicht, nach abführenden Dosen von Kalium sulf. eine Vermehrung der Schwefelsäure in der Milch nachzuweisen. Nach Einnehmen von Fol. Sennae geht nach Cloetta-Filehne Cathartrinsäure in die Milch über. Etwas Näheres konnte ich darüber nicht finden. Tartarus stibiatus konnte von Baumm trotz toxischer Dosen in der Milch bei Thieren nicht nachgewiesen werden. Den Uebergang von Santonin konnte Coronedi nicht nachweisen.

Im Obigen habe ich der Vollständigkeit halber auch die Untersuchungen bei Thieren mit einbezogen, obschon sie eigentlich hier auszuschalten wären, da für uns das Hauptinteresse darin liegt, ob Arzneien in medicamentösen Dosen verabfolgt in die Milch bei Frauen übergehen oder nicht. Berücksichtigt man in dieser Beziehung die Litteraturangaben, so ergeben sich als sicher in der Frauenmilch nachgewiesene Uebergänge von Arzneistoffen nur beim Jodkali, Salicylnatron, Aether und Antipyrin.

Ich wollte nun aus eigener Anschauung kennen lernen, welche von den gangbarsten Medicamenten in die Milch übergehen und zwar interessirte mich dies selbstverständlich ausschliesslich für die Frauenmilch. Es ist ja von grosser Wichtigkeit bestimmt zu wissen, ob bei Medicamenteneinnahme der Mutter eine Schädigung des Kindes möglich sei; andererseits liegt es wohl nahe, vielleicht auch zu therapeutischen Zwecken vom eventuellen Uebergang von Arzneistoffen in die Muttermilch Nutzen zu ziehen. Es wird zum Beispiel im allgemeinen angenommen, dass gewisse Abführmittel, ganz besonders die mineralischen Salze durch die Milch auf die Verdauung des Kindes Einfluss hätten; allerdings fehlen hierfür die Beweise; doch ist dies sowohl in Laienkreisen, als auch in Aerztekreisen eine stark verbreitete Ansicht. Es war mir schon bei anderweitigen klinischen Beobachtungen des öfteren aufgefallen, dass sich eine Wirkung auf das Kind wohl in den seltensten Fällen constatiren lässt und auch in diesen Fällen mit Sicherheit nicht festzustellen war, dass das Mittel auf das Kind gewirkt und nicht nur ein Zufall obgewaltet hatte.

Eine der Hauptschwierigkeiten, die sich mir bei diesen Versuchen in in den Weg stellten, ist die, dass die Wöchnerinnen in der überwiegenden Mehrzahl nur 8—9 Tage auf der Station verbleiben. Es ist ja bekannt, dass gerade in den ersten Tagen des Wochenbetts, die Milch starken qualitativen und quantitativen Schwankungen unterliegt. Hierdurch ist schon der chemische Nachweis des Mittels in der Milch wegen der geringen Menge derselben oft sehr erschwert; ganz besonders schwer aber fällt die klinische Beobachtung, d. h. die Beobachtung der Wirkung des eventuell übergegangenen Medicaments auf das Kind wegen der Unbeständigkeit der Milch selbst; man darf diese Beobachtungen nur

Digitized by Google

mit der allergrössten Vorsicht verwerthen, da eine Aenderung im Befinden des Kindes hauptsächlich in den ersten Lebenstagen ausserordentlich schwer zu deuten und es fast unmöglich ist, eine Aenderung sowohl in der Psyche, als auch im objectiven Befinden z. B. Stuhl, Schlaf und dergl. auf ein bestimmtes Factum — Arznei und dergl. — zurückzuführen; deshalb habe ich aus meinen Versuchen die klinische Beobachtung des Kindes, als eine unberechenbare Fehlerquelle, vollkommen ausgeschaltet und begnügte mich mit dem chemischen Nachweis des der Mutter verabfolgten Arzneistoffes in der Milch. Diese chemischen Untersuchungen hat in zuvorkommendster und dankenswerthester Weise ausschlieslich Herr Professor Dr. Theodor Panzer im Wiener Universitätslaboratorium für angewandte medicin. Chemie ausgeführt. Im Folgenden will ich meine diesbezüglichen Protokolle nur auszugsweise wiedergeben.

Narcotica. Opium verabfolgte ich ein einziges Mal (No. 62)[1]) bei stärkeren Nachwehen einer 40jähr. 6. geb. indem ich derselben am 2. und 3. Wochenbettstage 3 Mal täglich je 8 Tropfen Opium-Tinctur verabfolgte. Die während des zweiten Tages der Medicamenteinnahme entnommene Milch, im ganzen 100 g, erwies sich (chem. Prot. No. 500) als frei von Alkaloid.

In 4 Fällen, bei denen Hyoscin-Morphin behufs Erreichung von schmerzlosen Wehen während der Austreibungszeit verabfolgt worden war (No. 77, 78, 79 und 81) konnte in dem längstens 2 Stunden nach der letzten Injection entnommenen Brustdrüsensecret niemals ein Alkaloid nachgewiesen werden; (chem. Prot. No. 508, 508, 510 und 555); allerdings muss ich betonen, dass die so zeitig nach der Geburt gewonnene Milch in sehr geringen Quantitäten zu gewinnen war, ich demnach nur je 10—20 g der chemischen Untersuchung überweisen konnte. Die verabfolgte Menge von Hyoscin-Morphium war in zwei Fällen 0,0006 Hyoscin mit 0,02 Morphin, in einem Falle 0,00045 Hyoscin mit 0,01 Morphin und beim 4. Falle waren 0,0003 Hyoscin mit 0,01 Morphin injicirt worden.

In einem Falle von Kaiserschnitt (No. 4), bei welchem im ganzen (Narkose mit Billroth'scher Mischung, dann mit reinem Aether fortgesetzt) 50 g Chloroform, 15 g Alkohol und 30 g Aether inhalirt worden waren, liess sich in den sofort nach der Narkose entnommenen 20 g Milch weder Chloroform, noch Alkohol, noch Aether nachweisen. (Chem. Prot. No. 69). Reines Chloroform in einer Menge von ungefähr 20 g war in No. 80 meiner Versuchsreihe bei einer Secundärnaht eines nicht geheilten Dammrisses am 11. Wochenbettstage verabfolgt worden; in 15 g Milch liess sich dasselbe (laut chem. Prot. No. 507) nicht nachweisen.

Jodnatrium bekam eine 25jähr. Wöchnerin am 2—5 Wochenbettstage und zwar im ganzen $5^1/_3$ g in wässeriger Lösung, ohne Zusatz. In der am letzten Tage der Darreichung entnommenen Milch war (laut chem. Prot. No. 290) Jod in geringer Menge nachweisbar, obschon die

1) Die den einzelnen Fällen beigegebenen Zahlen beziehen sich auf meine Protokolle.

Digitized by Google

zur Untersuchung gesandte Milch nur in der Menge von 40 g vorhanden war.

Interessant sind unsere Erfahrungen mit Quecksilber. Während sich intern verabfolgtes Calomel in der Milch als Hg. nachweisen liess, gelang der Nachweis bei Quecksilbereinreibungen in Form von Quecksilbervasogen und Mercuro-Crem nicht; ebensowenig fand sich Quecksilber in der Milch bei subcutanen Injectionen von Quecksilberoxycyanat und Sublimat. Die entsprechenden Fälle sind folgende: No. 22, 14jähr. Wöchnerin bekam am 2. Wochenbettstage 2 Mal 0,1, am 3. Wochenbettstage 3 Mal 0,1 Calomel intern; Milchentnahme am 3. und 4. Wochenbettstage 100 g: (chem. Prot. No. 309) „in der Milch kein Quecksilber". No. 37, 28jähr. Wöchnerin, 3. geb. während zweier Tage (3. und 4. Wochenbettstag) 6 Mal 0,05 Calomel innerlich verabfolgt; Milchentnahme während des Tages der letzten Verabfolgung und des darauf folgenden, 100 g; die chemische Untersuchung (chem. Prot. No. 356) ergab in der Milch geringe Mengen Quecksilbers. No. 38, 23 jähr. 1. geb.; am 4. und 5. Wochenbettstage im ganzen 6 Mal 0,05 Calomel innerlich genommen; Milchentnahme am 5. und 6. Wochenbettstage 100 g, in der Milch kein Quecksilber. (Chem. Prot. No. 355) No. 43, ergab in 100 g Milch 4 Tage nach der innerlichen Darreichung von im ganzen innerhalb zweier Tage 0,3 Calomel, noch deutliche Spuren Quecksilber. (Chem. Prot. No. 367). No. 57, 30jähr. 3. geb. bekam während dreier Tage im ganzen 6 Mal 0,05 Calomel. Die chemische Untersuchung ergab in der während des vorletzten Darreichungstages bis 2 Tage nach der letzten Darreichung entnommenen Milch (100 g) sehr geringe, aber deutliche Mengen von Quecksilber. No. 68 26jähr. 3. geb. täglich 2 Mal 0,005 Calomel während 6 Tage; in 100 g während der zwei letzten Darreichungstage und am Tage nachher entnommenen Milch, fand sich (laut chem. Prot. No. 499) kein Quecksilber. No. 60. Eine 26jähr. 4. geb. Frau, deren Kind einen luetischen Pemphigus aufwies, bekam 21 Einreibungen mit 33 $^1/_3$ proc. Quecksilber-Vasogen; Milch wurde am 8.—11. Einreibungstage und später wieder am 20. und letzten Einreibungstage und den zwei darauf folgenden Tagen entnommen, beide Mal 100 g. Beide Milchproben waren frei von Quecksilber. (Chem. Prot. No. 382 und 401). No. 82, bekam wegen nässender Papeln der Mutter, Psoriasis plantaris et palmarum des Kindes 5 Injectionen und zwar die erste von 1 proc. Quecksilberoxycyanat, die anderen 4 von 1 proc. Sublimat. Die am letzten Injectionstage entnommene Milch in Mengen von 20 g war (laut chem. Prot. No. 569) frei von Quecksilber.

Bei einer 18jähr. 1. geb. (No. 53) verabfolgte ich am 2. und 3. Wochenbettstage täglich 2 Pulver Bromkali zu 1 g. Die am 3. und und 6. Wochenbettstage entnommene Milch (chem. Prot. No. 407) enthielt deutliche Spuren von Brom.

No. 45, 23jähr. 1 geb. nahm 2 Mal täglich 30 Tropfen Peptonate de fer Robin ein und zwar während eines Zeitraumes von 8 Tagen. In der Milch, die während der letzten Tage der Einnahme entnommen wurde, (im ganzen 100 g) zeigte sich (laut chem. Prot. No. 391) eine quantitativ nicht bestimmbare Spur von Eisen.

Digitized by Google

Im Falle No. 46 wurden vom Tage der Entbindung an (17 jähr. 1 geb.) täglich steigend von 2—6 Blaud'sche Pillen mit Arsenik-säure verabfolgt; dieselben enthielten per Stück 0,052 Eisencarbonat und 0,001 Acidum arsenicosum. Am 4. und 6. Tage nach der Einnahme wurde Milch, im ganzen 100 g, entnommen, bei welcher die chemische Untersuchung (Chem. Prot. No. 399) Spuren von Arsen und eine quantitativ nicht bestimmbare Spur von Eisen nachweisen konnte.

Die zwei Fälle (No. 45 und 46), in welcher Eisen verabfolgt worden war, (Fer Robin und die erwähnten Blaud'schen Pillen mit Arsen) können insoferne für den Uebergang des Eisens nicht verwerthet werden, als in der Milch in beiden Fällen nur quantitativ nicht zu bestimmende Spuren von Eisen nachzuweisen waren. In zwei Milchproben von Wöchnerinnen (No. 87 und 88), die kein Medikament eingenommen hatten, fand sich Eisen in Mengen von 0,0003—0,0005 pCt. (Chem. Prot. No. 535 und 536).

Chinin verabfolgte ich in zwei Fällen (No. 47 und 69) und zwar in Dosen von 0,25—0,4 2—3 Mal täglich. Die in Mengen von 80—100 g während und nach der Einnahme entnommene Milch erwies sich frei von Chinin (Chem. Prot. No. 386 und 487).

No. 24, No. 55, No. 65 bekamen Natrium salicylicum in $^1/_2$ g. Dosen 2—5 Mal täglich während 2—4 Tagen. Die Milchentnahme, die während der letzten Einnahme und dem darauf folgenden Tage stattfand, ergab in jedem der 3 Fälle 100 g. Die chemische Analyse (Chem. Prot. No. 312, 398 und 488) konnte Salicyl nicht nachweisen.

Eben so wenig gelang der Nachweis von Antipyrin in zwei Fällen (50 und 66), bei denen in gleicher Menge und gleichen Zeiträumen wie das Salicyl verabfolgt worden war, obschon grössere Mengen von Milch (100—260 g) der chemischen Untersuchung zugeführt wurden. (Chem. Prot. No. 383 und 491).

Dagegen gelang in einem Falle der Nachweis von Aspirin. No. 8, 26jähr. 1 geb. während dreier Tage 2 Mal täglich halbgrammige Aspirinpulver. Milchentnahme während des letzten Tages des Einnehmens und dem darauf folgenden, im ganzen ungefähr 100 g. In derselben kein Salicyl. (Chem. Prot. No. No. 277). No. 31, 42 jähr. 7 geb. Während 4 Tage 3 Mal täglich halbgrammige Aspirinpulver, Milch frei von Salicyl. (Chem. Prot. No. 333). No. 56, 18 jähr. 1. geb., 4 Mal täglich halbgrammige Aspirinpulver, während dreier Tage; in 100 g Milch (Chem. Prot. No. 396) kein Salicyl. No. 59, 28 jähr. 1 geb. während 5 Tage hindurch täglich 2—3 halbgrammige Aspirinpulver. In 90 g Milch geringe Spuren von Salicylsäure nachweisbar. (Chem. Prot. No. 381).

No. 74. Phenacetin bekam eine 19 jähr. 2. geb. in Dosen von 3 Stück täglich zu 0,5 während dreier Tage; in 200 g Milch fand sich kein Phenacetin. (Chem. Prot. No. 496.)

Wismuth bekam nur eine 34 jähr. 1. geb. No. 67, Bismuthum subnitr. in Dosen von 0,3 2 Tage lang. Die während des letzten Tages der Einnahme und dem darauf folgenden Tage entnommene Milch,

Digitized by Google

in Mengen von 100 g, erwies sich frei von Wismuth. (Chem. Prot. No. 493.)

Rheum bekamen 6 Frauen. No. 11 durch 2 Tage 2 mal täglich $^1/_2$ Kaffeelöffel voll pulv. rad. Rhei. In 50 g Milch keine Chrysophansäure, (Chem. Prot. No. 286). No. 13, 40 jähr. 3 geb. Während 2 Tagen 2 mal täglich $^1/_4$ g Pulv. rad. Rhei. In 50 g Milch keine Chrysophansäure. (Chem. Prot. No. 285). No. 16, 21 jähr. 1 geb. 2 mal täglich, $^1/_2$ Kaffeelöffel voll Pulv. rad. Rhei. Die entnommene Milch frei von Chrysophansäure. (Chem. Prot. No. 302). — No. 17, 26 jähr. 1 geb. Pulv. rad. Rhei 2 mal täglich $^1/_2$ Kaffeelöffel voll. Die während des letzten Tages der Einnahme und dem darauf folgenden entnommene Milch, im Ganzen 50 g, frei von Chrysophansäure. (Chem. Prot. No. 305). — No. 18, in gleicher Menge und Art verabfolgte Pulv. rad. Rhei. In 50 g Milch keine Chrysophansäure. (Chem. Prot. No. 304). No. 34. Doppelte Mengen Pulv. rad. Rhei mit Extractum rad. Rhei. Entnommene Milch 20 g frei von Chrysophansäure. (Chem. Prot. No. 360).

Senna bekamen 2 Frauen. No. 9, Infusum Sennae, 2 Tage lang Kaffeelöffelweise. Entnommene Milch frei von Chrysophansäure. (Chem. Prot. No. 284). — No. 19, Infusum Sennae während 3 Tage 2 mal täglich 1 Esslöffel. Die Milch (Chem. Prot. No. 306) frei von Chrysophansäure.

Cascara Sagrada bekamen ebenfalls 2 Frauen. No. 20, je 1 Esslöffel früh und Abends, während 2 Tage. Milch frei von Chrysophansäure. (Chem. Prot. No. 307). – No. 64, Extractum Casc. Sagradae, *Tabloids* zu 0,15, während 4 Tagen je 3 Stück. Die Milch, 100 g, (Chem. Prot. No. 384) frei von Chrysophansäure.

Ebenfalls 2 Frauen bekamen Phenolphtalein. No. 21, Phenolphtalein zu 0,5 je 1 Pulver täglich, während 2 Tage. Entnommene *Milch* enthält kein Phenolphtalein. (Chem. Prot. No. 296). — No. 23, bekam dasselbe Medicament in gleichen Dosen und auch hier liess sich dasselbe in der Milch nicht nachweisen. (Chem. Prot. No. 295).

Karlsbader Salz liess ich ebenfalls in 2 Fällen einnehmen und zwar in beiden Fällen, No. 26 und 27, je 2 Kaffeelöffel täglich während zweier Tage. In einem Falle ergab die chemische Analyse Schwefelsäureanhydrit 0,0277 pCt., im anderen 0,0343 pCt. (Chem. Prot. No. 315 und 316). Kalium sulfuricum allein bekam Fall 32, und zwar eine Messerspitze voll während zweier Tage 10 mal. In der Milch (Chem. Prot. No. 327), 0,0198 pCt. Schwefelsäureanhydrit. Magnesium sulfuricum bekam Fall 33 in gleicher Menge. Die chemische Analyse (Chem. Prot. No. 358) ergab 0,0148 pCt. Schwefeltrioxyd. Natrium sulfuricum gab ich in 3 Fällen, No. 35, 36 und 44. Alle 3 Fälle bekamen das Medicament 5 mal täglich eine Messerspitze voll während zweier Tage hindurch. Die während des letzten Einnehmens und dem darauf folgenden Tage entnommene Milch in Mengen von 80—100 g ergab in den 2 ersten Fällen Schwefelsäureanhydrit 0,0118 pCt. und 0,0134 pCt., während der dritte Fall 5 Tage nach der letzten Einnahme in der Milch Schwefelsäureanhydrit in 0,0132 pCt. aufwies. (Chem.

Digitized by Google

Prot. No. 368, 369 und 378). Ich liess in einem Falle auch die Milch einer Frau auf Schwefelsäureanhydrit untersuchen, die kein Medicament eingenommen hatte: No. 90, die chemische Analyse ergab Schwefelsäureanhydrit in 0,0208 pCt. Menge: ein Beweis, dass die Einnahme der Mittelsalze den Gehalt der Milch an Schwefelsäureanhydrit nicht vermehrt.

Weinsteinsäure liess ich in 5 Fällen einnehmen, ohne den Uebergang in die Milch nachweisen zu können. No. 51, 22 jähr. 2. geb. 2 Tage hindurch täglich 2 Theelöffel Tartarus depuratus. Die während der Zeit der Einnahme und 2 Tage nachher entnommene Milch enthielt keine Weinsäure. (Chem. Prot. No. 390). No. 83, bekam täglich 4 mal $^1/_2$ Kaffeelöffel Cremor tartari durch 3 Tage hindurch. In 90 g Milch keine Weinsäure. (Chem. Prot. No. 537). No. 84, 85 und 86 bekamen dasselbe Medicament in denselben Dosen. Trotzdem Milch in Mengen von 90 g bis 200 g während und nach der Einnahme des Medicamentes entnommen worden war, liess sich niemals in derselben Weinsäure nachweisen. (Chem. Prot. No. 542, 538 und 527).

Santonin gab ich in zwei Fällen. No. 48, 23 jähr. 2. geb. bekam 0,05 Santonin während zweier Tage täglich 3 Pulver und zwar am 2. und 3. Wochenbettstage. Die am 3., 4. und 5. Wochenbettstage entnommene Milch (100 g) erwies sich frei von Santonin. (Chem. Prot. No. 385). — No. 72, 19 jähr. 1. geb., bekam während dreier Tage täglich 4 Stück Santonin-Tabletten zu 0,025 g; die während der Einnahme und nach derselben in Mengen von 100 g entnommene Milch war frei von Santonin. (Chem. Prot. No. 486).

Die bis jetzt besprochenen Medicamente sind solche, die schon in der Literatur erwähnt sind, während für die folgenden ich nirgends in den früheren Arbeiten eine Angabe finden konnte, dass sie auf ihre Galactophanie untersucht worden wären.

No. 3, 36 jähr. 5 geb., bekam während 10 Tage 3 mal täglich 0,5 Urotropin; in der Milch (100 g) liessen sich mit grösster Wahrscheinlichkeit geringe Mengen Urotropin nachweisen. (Chem. Prot. No. 271). — No. 54, 24 jähr. 1. geb., bekam während 4 Tage 4 mal täglich 0,5 Urotropin. Die vom letzten Tage der Einnahme an durch 3 Tage hindurch entnommene Milch ergab dasselbe chemische Resultat. (Chem. Prot. No. 388).

Stypticin gab ich in 2 Fällen, ohne es in der Milch nachweisen zu können. No. 6, 19 jähr. 1. geb., bekam 3 mal täglich 2 Stück 0,05 Stypticin, während 4 Tage. Die entnommene Milch war frei von Cotamin. (Chem. Prot. No. 275). — No. 76, 21 jähr. 1 geb., bekam während 4 Tage je 5 Stück 0,05 Stypticin. In 100 g Milch liess sich kein Alkaloid nachweisen. (Chem. Prot. No. 492).

Bei No. 7, 26 jähr. 1 geb., die wegen Wochenbettsfieber's täglich 3 Kaffeelöffel einer 2 proc. Lösung Colargol innerlich verabfolgt bekam und diese Medication 7 Tage durchführte, liess ich die Milch auf Silber untersuchen, wobei dieselbe sich frei von Silber ergab. (Chem. Prot. No. 276).

Hydrastis konnte auch nicht in der Milch nachgewiesen werden.

Digitized by Google

No. 10, 16 jähr. 1. geb., bekam während 4 Tage 3 mal täglich 20 Tropfen Extr. Hydr. Can. In der Milch kein Hydrastin. (Chem. Prot. No. 299).

Auch Digitalis scheint nicht galactophan zu sein. No. 12, 36 jähr. 7. geb., bekam 3 mal Infus. fol. digital., 0,5 zu 180. Die am letzten Tage der Einnahme und dem darauf folgenden Tage entnommene Milch war frei von Digitalin. (Chem. Prot. No. 287).

No. 15, 24 jähr. 1. geb., wurde wegen Scabies während 4 Tage hindurch mit Schwefelsalbe (1,2 flor. sulf., 60 Ung. simpl.) eingerieben. Die am vorletzten, letzten Einreibungstage und dem darauf folgenden Tage entnommene Milch, im Ganzen 40 g, enthielt weder Schwefelwasserstoff noch Sulfide. (Chem. Prot. No. 291).

Pyramidon verabfolgte ich in 4 Fällen, bei denen ich die Milch hierauf untersuchen liess, ohne das Medicament in der Milch nachweisen zu können. No. 25, 30 jähr. 2. geb., bekam 2 Pulver zu $^1/_2$ g. No. 39, während zweier Tage 5 Pulver. No. 40, 23 jähr. 3. geb., ebenfalls 5 Pulver im Verlaufe von 2 Tagen und No. 58 im Verlaufe von 3 Tagen 10 Pulver; in keinem Falle liess sich das Pyramidon in der Milch nachweisen, obschon die Milchentnahme während der Einnahme und nach derselben erfolgt war, und auch die Menge zwischen 30—150 g schwankte, also als genügend zu bezeichnen ist. (Chem. Prot. No. 314, 363, 359 und 395).

Salol bekam eine 22 jähr. 2. geb., No. 49, und zwar täglich 2 Pulver zu 1 g, während zweier Tage. In 100 g Milch fand sich keine Salicylsäure. (Chem. Prot. No. 384).

Codein bekam eine 36 jähr. 2. geb. und eine 24 jähr. 2. geb. (No. 52 und 71), in Mengen von 3 Pulver täglich zu 0,02 g während zweier Tage. In 100 g bezw. 300 g Milch war Codein nicht nachzuweisen. (Chem. Prot. No. 397 u. 494).

Lithium carbonicum bekam (No. 73) eine 21 jähr. 1. geb. während 5 Tagen täglich 6 Tabletten zu 0,15. In 100 g Milch, die während der letzten Tage der Einnahme und den 2 darauf folgenden Tagen entnommen worden war, liess sich das Medicament nicht nachweisen. (Chem. Prot. No. 498).

Mit 10 proc. Beta-Naphtol-Salbe wurde eine 22 jähr. 1. geb. während dreier Tage wegen Scabies eingerieben (No. 30). Die daraufhin untersuchte Milch (Chem. Prot. No. 308) enthielt kein Naphtol.

Ueber die Methoden, welche Prof. Panzer bei der chemischen Untersuchung anwendete, theilte mir derselbe Folgendes mit:

„Die bei der chemischen Untersuchung der Milchproben angewendeten Methoden sind grösstentheils Methoden, welche vielfach angewendet und erprobt oder aber auf längst bekannten Thatsachen aufgebaut sind. Ein kleinerer Theil der Methoden, namentlich solche, welche zum Nachweise neuerer Arzneimittel dienten, ist zwar von mir schon seit einiger Zeit ausgearbeitet und erprobt, jedoch noch nicht ausführlich veröffentlicht worden. Es scheint jedoch hier nicht der passende Ort zu sein, um die Belege für die Brauchbarkeit dieser Methoden anzuführen; es soll daher diese Publication später anderwärts folgen.

Zur Abscheidung der meisten organischen Arzneimittel wurde das Verfahren

Digitized by Google

von Stas-Otto angewendet, welches ursprünglich zur Isolirung von Pflanzenalkaloiden aus Leichentheilen ausgearbeitet worden ist. Um im Folgenden Wiederholungen zu vermeiden, soll hier ein für allemal beschrieben werden, in welcher Weise dieses Verfahren bei der Untersuchung der Milchproben zur Anwendung kam.

Die Milch wurde mit Weinsäure angesäuert und ungefähr mit dem fünffachen Volumen Alkohol versetzt. Nach dem Absetzen des entstandenen Niederschlages wurde filtrirt, das Filtrat auf einem mässig geheizten Wasserbade abgedampft, der Abdampfrückstand mit Wasser behandelt und die wässerige Lösung von dem Ungelösten (Rückstand A) durch Filtration gelöst. Die filtrirte Lösung wurde zunächst mit Aether ausgeschüttelt, nach der Abtrennung der Aetherschichte (1. Ausschüttlung) mit Natronlauge übersättigt, wieder mit Aether ausgeschüttelt, nach der Abtrennung dieses Aethers (2. Ausschüttlung) mit Salzsäure angesäuert, hierauf mit Ammoniak übersättigt und zum dritten Male mit Aether ausgeschüttelt; endlich nach dem Abtrennen dieser Aetherschichte (3. Ausschüttlung) wurde die wässerige Flüssigkeit mit Amylalkohol ausgeschüttelt (4. Ausschüttlung).

Morphin. Verfahren von Stas-Otto; der Amylalkohol von der 4. Ausschüttlung wurde auf dem Wasserbade zur Trockene abgedampft, der Abdampfrückstand mit Wasser und einigen Tropfen Salzsäure ausgezogen und die filtrirte Lösung auf dem Wasserbade abgedampft. Der Abdampfrückstand wurde in concentrirter Schwefelsäure gelöst, die Lösung bis zum Auftreten von Schwefelsäuredämpfen erhitzt und nach dem Erkalten mit einem Tröpfchen Salpetersäure versetzt, sie wurde dadurch nicht roth gefärbt.

Opium. Verfahren von Stas-Otto, der Verdunstungsrückstand des Aethers von der 2. Ausschüttlung wurde in verdünnter Salzsäure gelöst, die Lösung gab mit den allgemeinen Alkaloidreagentien: Kaliumquecksilberjodid, Phosphorwolframsäure, Jodjodkalium, weder Trübung noch Niederschlag; in der 4. Ausschüttlung kein Morphin.

Hyoscin. Verfahren von Stas-Otto; in der 2. Ausschüttlung keine Alkaloidreactionen.

Chloroform-Aether-Alkohol. Die Milch wurde mit Weinsäure angesäuert und destillirt, die zuerst übergegangenen Tropfen des Destillates zeigten keinen auffallenden Geruch, gaben mit Jodjodkalium und Kalilauge kein Jodoform und mit Anilin und alkoholischer Kalilauge erwärmt keinen Geruch nach Isocyanphenyl.

Jod. Die Milch wurde mit kohlensaurem Natrium bis zur stark alkalischen Reaction versetzt, auf dem Wasserbade zur Trockene eingedampft, der Abdampfrückstand bei möglichst niederer Temperatur verascht, die Asche zerrieben, mit Alkohol ausgezogen, die filtrirte alkoholische Flüssigkeit mit einem Tropfen Natronlauge versetzt und in einer Platinschale auf dem Wasserbade abgedampft. Dieser Abdampfrückstand wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, mit Natriumnitritlösung versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt; das Chloroform färbte sich rosenroth.

Quecksilber. Die Milch wurde mit Salzsäure und chlorsaurem Kalium erwärmt, bis die organische Substanz soweit als möglich zerstört war. Nach dem Austreiben des überschüssigen Chlors wurde filtrirt, in das Filtrat Zinkstaub eingetragen und dieser unter wiederholtem Umrühren 24 Stunden einwirken gelassen. Dann wurde filtrirt und das ungelöste Zink nacheinander mit Wasser, verdünnter Natronlauge, verdünnter Salzsäure, Wasser, Alkohol und Aether gewaschen. Der getrocknete Niederschlag wurde in ein Röhrchen aus Kaliglas gebracht, ausgeglühtes Kupferoxyd und ausgeglühter gebrannter Kalk vorgelegt, das Ende des Röhrchens zu einer Capillare ausgezogen und das Röhrchen in einem langsamen Luftstrom erhitzt. In einigen Fällen sammelten sich in der kalt gehaltenen Capillare winzige Tröpfchen von

Digitized by Google

flüssigem Metall an, welche beim Erwärmen in Joddampf in rote Kryställchen übergingen.

Brom. Die Milch wurde unter Zusatz von überschüssigem Natriumcarbonat auf dem Wasserbade abgedampft, der Abdampfrückstand vorsichtig verascht, die Asche in Wasser gelöst, die Lösung filtrirt, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und unter tropfenweisem Zusatze von Chlorwasser mit Chloroform geschüttelt; das Chloroform nahm eine orangegelbe Färbung an, welche auf Zusatz von überschüssigem Chlorwasser beim Schütteln wieder verschwand.

Eisen. Die Milch wurde abgedampft, der Rückstand verascht, die Asche in Salzsäure gelöst, der Ueberschuss der Salzsäure durch Abdampfen entfernt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung (eisenfrei!) versetzt und mit Ferrocyankalium ausgefüllt. Nach dem Absetzen wurde der Niederschlag auf ein Filter gebracht, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, dann mit reiner, verdünnter Natronlauge zerlegt, das entstandene Ferrihydroxyd mit Wasser gewaschen, in verdünnter Salzsäure gelöst, die Lösung mit Ammoniak ausgefällt, der entstandene Niederschlag auf ein Filter gebracht, mit Wasser ausgewaschen, geglüht und gewogen.

Arsen. Die Milch wurde, wie beschrieben, mit Salzsäure und Kaliumchlorat behandelt, die filtrirte Lösung unter abwechselndem Erwärmen und Abkühlen durch 24 Stunden mit Schwefelwasserstoff behandelt, der entstandene Niederschlag auf ein Filter gebracht, ausgewaschen, hierauf mit verdünntem Ammoniak ausgezogen, die filtrirte ammoniakalische Flüssigkeit auf dem Wasserbade zur Trockene verdampft; der Abdampfrückstand mit Salpetersäure oxydirt und nach dem Abdampfen der überschüssigen Salpetersäure mit kohlensaurem Natrium und salpetersaurem Natrium geschmolzen. Die wässerige Lösung der Schmelze wurde mit Schwefelsäure im Ueberschuss versetzt, bis zum Auftreten von Schwefelsäuredämpfen abgedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und in einen Marsh'schen Apparat eingetragen; in einer halben Stunde wurde neben der Glühstelle ein schwacher Metallspiegel erhalten, der beim Erhitzen knoblauchartig riechende Dämpfe entwickelte und sich in einer Lösung von unterchlorigsaurem Natrium prompt auflöste. (Durchaus geprüfte, absolut arsenfreie Reagentien!).

Chinin. Verfahren von Stas-Otto, in der 2. Ausschüttlung keine Alkaloidreactionen!).

Salicylsäure. Verfahren von Stas-Otto; der Verdunstungsrückstand des Aethers von der 1. Ausschüttlung giebt, in Wasser gelöst, mit Eisenchloroid keine Violettfärbung.

Antipyrin. Verfahren von Stas-Otto; der Verdunstungsrückstand des Aethers von der 2. Ausschüttlung und der Abdampfrückstand des Amylalkohols von der 4. Ausschüttlung geben, in Wasser gelöst, mit verdünnter Schwefelsäure und Natriumnitrit keine Grünfärbung.

Aspirin. Verfahren von Stas-Otto; der Verdunstungsrückstand des Aethers von der 1. Ausschüttlung wurde in Wasser gelöst, ein Tropfen dieser Lösung mit Eisenchlorid versetzt; nur in einem Falle trat Violettfärbung auf. Der Rest der wässerigen Lösung wurde mit Natronlauge versetzt, einige Minuten gekocht, nach dem Erkalten mit Schwefelsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt; der Verdunstungsrückstand des abgetrennten Aethers wurde in Wasser gelöst, die Lösung färbte sich mit Eisenchlorid nicht violett.

Phenacetin. Verfahren von Stas-Otto; der Verdunstungsrückstand des Aethers von der 1. Ausschüttlung wurde mit wenig Wasser angekocht. und die Flüssigkeit heiss filtrirt; das Filtrat schied beim Erkalten keine Krystalle ab und gab die Indophenolreaction nicht. Der Rückstand A. wurde ebenso geprüft, die Prüfung ergab dasselbe Resultat.

Digitized by Google

Wismut. Die Milch wurde abgedampft, der Abdampfrückstand verascht und die Asche in möglichst wenig verdünnter Salpetersäure gelöst; die Lösung gab auch nach längerer Einwirkung von Schwefelwasserstoff weder Braunfärbung, noch einen braunen Niederschlag.

Chrysophansäure. Verfahren von Stas-Otto; der Aether von der 1. Ausschüttlung wurde mit verdünnter Natronlösung geschüttelt; die letztere färbte sich nicht röthlich.

Phenolphtalein. Die Milch wurde mit Weinsäure angesäuert, mit Alkohol ausgefällt, die filtrirte alkoholische Flüssigkeit auf dem Wasserbade bis auf wenige Cubikcentimeter eingedampft und mit Natronlauge übersättigt; sie färbte sich nicht roth.

Schwefelsäure. Die Milch wnrde unter Zusatz von Natriumcarbonat in einem abgesonderten Raume, in welchem die Luft mit schwefelhaltigen Dämpfen (auch Leuchtgas) nicht verunreinigt war, über einer Spirituslampe abgedampft und der Rückstand verascht; aus der Lösung der Asche in verdünnter Salzsäure wurde lege artis die Schwefelsäure als Baryumssulfat abgeschieden und dieses gewogen.

Weinsäure. Die Milch wurde mit Essigsäure angesäuert und mit Alkohol ausgefällt, die filtrirte alkoholische Flüssigkeit auf dem Wasserbade verdampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, die Lösung filtrirt, mit Kalkwasser bis zur alkalischen Reaction versetzt, der entstandene Niederschlag auf einem Filter gesammelt, gewaschen, in verdünnter Essigsäure gelöst und die Lösung mit Bleiessig ausgefällt. Der entstandene Niederschlag wurde nach dem Auswaschen in Wasser vertheilt, mit Schwefelwasserstoff zerlegt, die von dem Schwefelblei durch Filtration getrennte Flüssigkeit auf dem Wasserbade bis auf wenige Tropfen eingeengt und mit einigen Tropfen einer Lösung von essigsaurem Kalium versetzt; sie blieb auch nach 24 Stunden klar.

Santonin. Die Milch wurde mit Weinsäure angesäuert, mit Alkohol ausgefällt, die filtrirte alkoholische Flüssigkeit auf dem Wasserbade abgedampft, der Abdampfrückstand mit verdünnter Natronlauge ausgezogen, die filtrirte Flüssigkeit mit Aether ausgeschüttelt und nach dem Abtrennen der Aetherschichte und Ansäuern mit Schwefelsäure abermals mit Aether ausgeschüttelt. Dieser Aether hinterliess beim Verdunsten einen Rückstand, dessen Lösung in Alkohol auf Zusatz von fettem Aetzkali nicht roth wurde.

Urotropin. Die Milch wurde mit Weinsäure angesäuert, mit Alkohol ausgefällt, das alkoholische Filtrat mit Platinchlorid versetzt und der entstandene Niederschlag nach dem Absetzen durch Decantation zunächst mit Alkohol, dann rasch einigemale mit kleinen Mengen Wassers gewaschen, bis der Alkohol vollständig entfernt war; hierauf wurde der Niederschlag mit 10proc. Salzsäure destillirt; das Destillat bräunte sich beim Erwärmen mit Silbernitratlösung.

Stypticin. Verfahren nach Stas-Otto, in der 2. Ausschüttlung keine Alkaloidreactionen.

Silber. Die Milch wurde abgedampft, der Rückstand verascht, die Asche mit verdünnter Salzsäure aufgenommen, die Lösung filtrirt, das Ungelöste nach dem Auswaschen bis zur Veraschung des Filters geglüht, der Rückstand mit Cyankalium geschmolzen, die Schmelze in Wasser gelöst, die Lösung filtrirt, das Ungelöste mit Wasser gewaschen und unter Erwärmen in Salpetersäure gelöst. Nach der Vertreibung der überschüssigen Salpetersäure gab die Lösung des Rückstandes in einem Tropfen Wasser mit Schwefelwasserstoff keine Bräunung.

Hydrastin. Verfahren von Stas-Otto; in der 2. Ausschüttlung keine Alkaloidreactionen.

Digitalin. Verfahren von Stas-Otto; der Aether von der 1. Ausschüttlung

Digitized by Google

hinterliess nach dem Verdunsten einen Rückstand, dessen filtrirte wässerige Lösung nicht bitter schmeckte und durch Gerbsäure nicht getrübt wurde.

Schwefelwasserstoff-Sulfide. Die Milch wurde in einer Flasche mit Schwefelsäure angesäuert und über der Flüssigkeit ein mit Bleiacetatlösung getränkter Filtrirpapierstreifen befestigt; er blieb auch nach 24 Stunden weiss.

Pyramidon. Verfahren von Stas-Otto; der Aether von der 2. Ausschüttlung hinterliess einen Rückstand, dessen wässerige Lösung durch Schwefelsäure und und Kaliumnitrit nicht blau wurde.

Salol. Nachweis der Salicylsäure.

Codeïn. Verfahren von Stas-Otto; in der 2. Ausschüttlung keine Alkaloidreactionen.

Lithium. Die Milch wurde abgedampft, der Rückstand vorsichtig verascht, die Asche mit verdünntem Ammoniak aufgenommen, die Flüssigkeit filtrirt, das Ungelöste nach dem Auswaschen mit verdünntem Ammoniak in Salzsäure gelöst, die Lösung bis auf einige Tropfen verdampt und vor dem Spectralapparat geprüft.

β-Naphtol. Die Milch wurde mit Weinsäure angesäuert, mit Alkohol ausgefällt, die filtrirte alkoholische Flüssigkeit auf dem Wasserbade verdampft, der Rückstand in verdünnter Natronlauge gelöst, die filtrirte Lösung mit Aether ausgeschüttelt und nach dem Abtrennen des Aethers und Ansäuern mit Schwefelsäure abermals mit Aether ausgeschüttelt. Der Rückstand, welchen der zweite Aether hinterliess, wurde in Kalilauge gelöst und die Lösung mit einigen Tropfen Chloroform erwärmt; sie färbte sich nicht blau." —

Resümieren wir unsere eigenen Untersuchungen, so haben wir von den 40 verschiedenen verabfolgten Medicamenten mit Sicherheit nur fünf in der Milch nachweisen können und zwar Aspirin, Jod, Calomel, (intern genommen), Arsen und Brom. Wahrscheinlich nachgewiesen wurde Urotropin; während alle anderen Mittel sich in der Milch nicht nachweisen liessen. Ein Uebergang von Abführmitteln wurde also nicht constatirt, obschon die diesbezüglichen Versuche in genügend grosser Menge vorgenommen wurden; ausgenommen natürlich Calomel, dass aber als gewöhnliches Laxans im Wochenbette wohl nicht in Betracht kommt. Die Mittelsalze ergaben keine Vermehrung von Schwefelsäurenanhydrit in der Milch.

Auffallend ist, dass Quecksilber nur bei der innerlichen Darreichung in Form von Calomel sich als galactophan zeigte, während Quecksilbereinreibungen, in grosser Anzahl ausgeführt, ebenso wie Quecksilbereinspritzungen, kein Quecksilber in die Milch übergehen liessen.

Während Jodkali, Natrium salicylicum, Aether, Antipyrin und Quecksilber (in Stuhlzäpfchen angewandt), bei Frauen in den oben erwähnten Arbeiten von anderen Autoren in betreffs ihrer Galactophanie als positiv befunden worden waren, stammen die positiven sicher gestellten Resultate von Atropin, Morphin, Arsenik, Blei, Zink, Kupfer und Wismut nur von Thierversuchen her, somit bereichern unsere Untersuchungen die diesbezüglichen Kenntnisse insofern, als **wir neben den auch schon von anderen als in die Frauenmilch übergehend bezeichneten Jodkali, Natrium salicylicum, Aether und Quecksilber, beim Menschen noch das Aspirin, das Calomel, Arsen und Brom, als sicher galactophan anreihen können, während es von Urotropin sehr wahrscheinlich der Fall zu sein scheint.**

Digitized by Google

Ich möchte demnach das Uebergehen von Medicamenten in die Milch nicht wie Thiemich gering schätzen, sondern glaube, dass im Verabfolgen der als in die Milch übergehend bezeichneten Arzneien bei Stillenden immerhin eine gewisse Vorsicht am Platze ist. Es ist ja wahr, dass die übergehende Menge sehr gering ist, immerhin ist aber irgend eine Wirkung auf das Kind ebenfalls zu erwarten. Andererseits ist es wohl erwägenswerth, ob von dieser Eigenschaft vielleicht, speciell des Quecksilbers und des Jods, gelegentlich auch therapeutischer Nutzen zu ziehen sei. Vorschläge sind in dieser Hinsicht schon gemacht worden; so meint Giordani, der eine Vermehrung des Eisengehaltes der Milch bei Fe-Zufuhr an Ziegen bemerkt haben will, man könnte an die Erzeugung einer Eisenmilch denken und dieselbe therapeutisch verwenden. Dieselben Bemerkungen macht Flamini gelegentlich seines Jodnachweises in der Milch von mit Jod behandelten Ziegen.

Was aber die überwiegende Mehrzahl der von uns untersuchten und als nicht galactophan befundenen Arzneistoffe anbelangt, so muss allerdings zugegeben werden, dass in derartigen Untersuchungen der Zufall eine grosse Rolle spielen kann und es wohl ganz denkbar ist, dass anderen Untersuchern, vielleicht bei Verabfolgung grösserer Dosen und durch längere Zeit, der Nachweis des Ueberganges in die Milch einmal gelingen wird. Immerhin lege ich auch manchen der negativen Resultate eine nicht geringe Wichtigkeit bei; denn in allen Fällen, den negativen und positiven, war sowohl die Darreichungsart, als auch die Zeit und die Anzahl der Milchentnahmen im Wesentlichen ganz die gleiche. Deshalb möchte ich auch den negativen Resultaten speciell ganz besonders in den Fällen, wo das Medicament längere Zeit hindurch verabfolgt worden war und wo der Versuch mehrmals wiederholt wurde, nicht ohne weiteres die Glaubwürdigkeit absprechen. So z. B. bin ich bei diesen Versuchen zur Ueberzeugung gekommen, dass die im Wochenbette gewöhnlich verordneten Abführmittel (mit Ausnahme des Calomels) in unserem Sinne in die Milch nicht übergehen; gerade diese Arzneistoffe sind in sehr vielen Fällen und in nicht geringen Dosen verabfolgt worden, ohne dass jemals das Vorhandensein in der Milch hätte festgestellt werden können.

Nach alledem lässt sich zusammenfassen, dass bis heute bei Verabfolgung medicamentöser Dosen der Uebergang in die Frauenmilch bei folgenden Arzneistoffen erwiesen ist: Jod (Fehling, Stumpf, van Ittalie und wir), Salicyl (Fehling), Aether (Gorup-Beranez), Quecksilber (Hamburger bei Suppositorien, wir bei innerlicher Darreichung von Calomel), Antipyrin (Pinzani, Fieux), Aspirin (wir), Arsen (wir) und Brom (wir).

Digitized by Google

Literatur.

Bang, Ueber die Ausscheidung des Jodothyrins durch die Milch. Berl. klin. Wochenschrift. 34. Jahrg. 1897.

Baumann, Monatsschr. f. pract. Thierheilk. III. cit. nach Thiemich.

Cloetta-Filehne, cit. nach Thiemich.

Coronedi, Sul passagio della santonina nel latte di donna. Ann. di chim. e di farm. 1894.

Fehling, Ueber die Anwendung von Arzneistoffen bei Stillenden und den Einfluss der Milch auf den Säugling. Arch. f. Gyn. Bd. XXVII.

Fieux, cit. nach Thiemich.

Flamini, Rev. mens. de mal de l'enf. 1902. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 57.

Fubini und Cantù, Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre. Bd. 14; nach Thiemich.

Giordani, Rev. mens. de mal. de l'enf. 1902. ref. in Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 57.

Gorup-Besanez, Arch. f. phys. Heilk. VIII. nach Thiemich.

Hamburger, Prag. med. Wochenschr. 1877. cit. nach Thiemich.

Jolles und Friedjung, Zur Kenntniss des Eisengehaltes in der Frauenmilch. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XLVI. ref. im Arch. f. Kinderheilkd. Bd. 36.

Ittalie, L. van, Der Uebergang von Heilmitteln in die Milch. Pharmac. Weekblad. 41. ref. im chem. Centralbl. 1904. II.

Klingemann, Uebergang des Alkohols in die Milch. Deutsche med. Wochenschrift. 1892.

Lewald, Untersuchungen über den Uebergang von Arzneimitteln in die Milch. Breslau. 1857. cit. nach Thiemich.

Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. II. Aufl. 1893. nach Thiemich.

Marfani, cit. nach Thiemich.

Mosse und Cathala, Semaine médicale. XVIII.

Pauli, Inaug.-Diss. Berlin 1879. cit. nach Thiemich.

Pinzani, ref. in Maly's Jahresber. f. 1890.

Pouchet, Gabr., ref. nach Thiemich.

Rosemann, Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Milchabsonderung. Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 78. 1900.

Scanzoni, Beiträge zur Geburtskunde. II.

Schauenstein und Späth, Ueber den Uebergang medicinischer Stoffe aus dem Kreislauf der Säugenden in ihre Milch. Wien 1859.

Stumpf, Ueber die Veränderungen der Milchsecretion unter dem Einfluss einiger Medicamente. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 30.

Thiemich, Ueber die Ausscheidung von Arzneimitteln durch die Milch bei stillenden Frauen. Sammelreferat. Monatsschr. f. G. u. G. Bd. X.

Digitized by Google

XXIII.

Aus der II. medicinischen Klinik zu Berlin.

Die Substituirung des Chlors durch Brom im thierischen Körper.

Von

M. Bönniger.

Die Frage, ob im thierischen Körper einzelne Salze, resp. ihre Jonen vertretbar sind, ist im allgemeinen dahin entschieden, dass eine solche Vertretbarkeit nicht möglich ist. Die thierische Zelle bedarf ganz bestimmter Stoffe, ihre Function ist an diese geknüpft und ohne sie geht der Körper schliesslich zu Grunde. So sind im besonderen die Kationen, wie z. B. Kalium und Natrium trotz naher chemischer Verwandtschaft biologisch äusserst different und in vieler Beziehung Antagonisten. Von einer Vertretung kann nicht im entferntesten die Rede sein. Etwas anders verhalten sich die Anionen. Sie spielen vielleicht im Zellleben nicht die grosse Rolle und besitzen besonders nicht eine so ausgesprochene Specifität wie die Kationen. Darauf ist es wohl auch zurückzuführen, dass, allerdings in sehr engen Grenzen ein Anion für das andere eintreten kann. Schon lange ist dies bekannt von Chlor und Brom. Külz hat zuerst gezeigt, dass nach Bromfütterung in erheblichem Maasse Bromwasserstoffsäure im Magensaft ausgeschieden wird. Nencki und Schoumow-Simanowsky[1]) bestätigten diese Versuche. Die Frage, ob das Brom auch sonst im Stande ist, für das Chlor im Thierkörper einzutreten, ist von den letzteren Autoren auch bereits in den Bereich ihrer Beobachtung gezogen worden. Sie kommen zum Schluss, dass „eine vollständige Entziehung von Kochsalz und Ersatz desselben durch Bromnatrium in der Nahrung“ nicht möglich ist.

Ein Hund ging nach Bromfütterung an Pneumonie zu Grunde. Ein anderer 33 kg schwer bekam 820 g Fleisch, 410 g ohne Kochsalz gebackenes Weizenbrod, ferner 1800 ccm Milch, in Summa ca. 2,24 g Chlor pro die. Dabei wurde ihm in 14 Tagen 53 g Brom gereicht. Dieser Hund erhielt also ca. 3,6 g Kochsalz pro Tag. Es kann wohl

1) Archiv f. experim. Pathol. 39. 3. 313.

Digitized by Google

kaum ein Zweifel sein, dass das auch für einen Hund von 33 kg Körpergewicht eine völlig ausreichende Kochsalzmenge ist.

Der obige Schluss der beiden Autoren ist also nach diesen Versuchen nicht gerechtfertigt. Der eine Versuch beweist, dass grössere Bromdosen längere Zeit gegeben zu Vergiftungserscheinungen führen; der andere ist ganz bedeutungslos.

Dann aber haben Nencki und Schoumow-Simanowsky sehr wichtige Analysen in ihrer Arbeit gebracht, die über die Vertheilung des Chlors bei normalen, des Chlors und Broms bei mit Brom gefütterten Thieren Aufschluss geben. Der Bromgehalt entsprach durchaus dem Chlorgehalt der Organe; d. h. die Organe, welche sonst am meisten Chlor enthielten, waren auch die bromreichsten. An 1. Stelle steht das Blut. Der Chlorgehalt des Gesammtblutes betrug im Mittel 0,268 pCt., bei den Bromhunden in einem Falle 0,198 pCt. (bei einem Bromgehalt von 0,341 pCt.), in einem zweiten 0,211 pCt. (Bromgehalt 0,38 pCt.). Bei den Bromhunden hat also der Chlorgehalt abgenommen. Die Autoren schliessen daraus, dass das Brom das Chlor verdrängt hat.

Wenn wir den normalen Chlorgehalt des Blutes nach Nencki und Schoumow-Simanowsky nach Molen berechnen, so beträgt dieser ca. 0,075 Molen pro L., als Mittel bei 5 verschiedenen Hunden. Bei dem 2. Bromhund ist die Molenzahl des Chlors im Serum ca. 0,059, die des Broms 0,047. Die Summe der Halogene beträgt also in Molen ausgedrückt 0,106, mithin ein bedeutend höherer Werth als der höchste bei den Normalhunden. Aus diesen Zahlen ist zu entnehmen, dass zwar eine Verdrängung des Chlors durch Brom stattgefunden, dass aber der grösste Theil des Broms neben dem Chlor in das Blut aufgenommen wurde. Bekanntlich ist das Chlornatrium dasjenige Salz, dem das Blut in erster Linie seine Molenconcentration zu verdanken hat. Aus den Zahlen von Nencki und Schoumow-Simanowsky würde nun hervorgehen, dass die Mohlenzahl des Blutes bei den Bromhunden erhöht war. Nun ist es aber nicht zweckmässig, das Gesammtblut auf Chlor und Brom zu untersuchen. Da das Serum bei weitem chlorhaltiger als die rothen Blutkörperchen ist, so leuchtet ohne weiteres ein, dass eine Verschiebung des Verhältnisses beider zu einander eine erhebliche Aenderung des Chlorgehalts hervorrufen muss, ohne dass sich der Chlorgehalt des Serums sowohl, wie der der rothen Blutkörperchen sich im mindesten geändert hat. Es ist das auch der Grund, warum der Chlorgehalt des Gesammtblutes weniger constant ist, wie der des Serums.

Meine eigenen Untersuchungen beziehen sich daher zunächst nur auf das Serum.

Sie sollten entscheiden:

1. ob das Brom das Chlor im Thierkörper, auch abgesehen von der Magensaftsecretion, vertreten könnte; ob das Brom im Stande sei, bei absolutem Chlorhunger einen Hund, der erfahrungsgemäss in wenigen Wochen zu Grunde geht, länger am Leben zu erhalten,

2. ob in der That eine Vermehrung der Halogene oder eine Verdrängung des Chlors durch Brom stattfindet.

Digitized by Google

Zur Entscheidung der 1. Frage wurde ein Hund von 7000 g zunächst in Chlorhunger gebracht. Derselbe bekam rohes geschabtes Fleisch mehrmals ausgekocht und in fliessendem Wasser mehrere Stunden lang, dann noch in destillirtem Wasser ausgewaschen, bis keine deutliche Chlorreaction mehr im Waschwasser auftrat. Von diesem so behandelten Fleisch wurden 200—300 g, entsprechend einer Stickstoffmenge von 6—9 g, gegeben, dazu 50 g Zucker und 50 g Olivenöl. Destillirtes Wasser bekam der Hund soviel er wollte zu saufen. Er befand sich zunächt bei dieser Ernährung sehr gut. Erst nach 45 Tagen traten die ersten Zeichen des Chlorhungers auf. Das Thier verweigerte die Nahrung. Als ihm das Fressen mit der Schlundsonde eingeführt wurde, erbrach er dasselbe. Dabei trat Apathie und Schreckhaftigkeit auf und das Thier magerte sehr stark ab.

In dieser Zeit wurde das Serum des Blutes auf seinen Kochsalzgehalt untersucht. Dasselbe war von dem normalen Gehalt von 0,6 bis 0,64 pCt. auf 0,55 pCt. gesunken.

Am 25. 7. 05 wird dem Hund 0,5 g Bromnatrium mittels Schlundsonde gegeben. Schon am 26. 7. ist der Hund wieder lebhafter und frisst reichlich von dem ausgekochten Fleisch. Allmählich frisst er wieder seine alte Kost und erhält jeden 2. Tag 0,5 g Bromnatrium. Der Hund frisst mit Gier und nimmt an Körpergewicht stark zu. Bis zum 9. 9. befindet er sich in bestem Wohlsein.

Leider konnte ich die weitere Pflege des Hundes nicht persönlich überwachen. Während meiner Abwesenheit starb der Hund am 27. 9. 05 unter einfachen Inanitionserscheinungen. Blut und Organe konnten bedauerlicher Weise nicht in der wünschenswerthen Weise untersucht werden. Immerhin dürfte unsere 1. Frage mit einem vorsichtigen „ja" zu beantworten sein. Bei Chlormangel kann nach diesem einen Versuch vielleicht das Brom als Ersatz die Function des Chlors theilweise übernehmen, so zwar, dass das Thier sich völlig wie ein normales verhält und sogar an Körpergewicht zunimmt. Worin diese Function bestehen könnte, darüber sage ich weiter unten noch ein paar Worte.

Zur Entscheidung unserer 2. Frage wurden Hunde von 7—10 kg, welche eine beliebige Kost, die nur ziemlich kochsalzarm war, erhielten, mit grossen Dosen Brom mehrere Tage gefüttert. Es wurde gegeben in den ersten Tagen 5, dann 10 g Bromnatrium.

Betreffs der Methodik sei erwähnt, dass das Blut entweder einer grossen Vene oder Arterie entnommen, darauf durch Schlagen defibrinirt und centrifugirt wurde. Dann wurde zunächst der Gefrierpunkt des Serums mittels Beckmann bestimmt. Weiter wurden je 4 oder 5 ccm mit Natriumcarbonat vorsichtig vermengt, und einmal die Gesammthalogene nach Volhard bestimmt, anderseits das Brom und Chlor getrennt nach der von Nencki und Schoumow-Simanowsky modificirten Methode von Berglund, worüber das Nähere bei jenen Autoren nachzulesen ist.

Bei einem in der oben angegebenen Weise mit Brom gefütterten

Digitized by Google

Hunde wurden nun für das Serum 2 Tage nach der letzten Bromgabe folgende Werthe gefunden:

Hund I.

Δ		Halogengehalt	Bromgehalt	Chlorgehalt
0,585	in Molen	0,111	0,032	0,08
	in pCt. als Natriumsalz		0,33 pCt.	0,46 pCt.

Bei einem anderen Hund 1 Tag nach der letzten Bromdose, während der Hund stark somnolent war:

Hund II.

Δ		Halogengehalt	Bromgehalt	Chlorgehalt
0,60	in Molen	0,108	0,046	0,062
	in pCt als Natriumsalz		0,47 pCt.	0,36 pCt.

Wie man sieht, findet also im Blutserum eines mit Brom gefütterten Thieres eine völlige Vertretung, man kann sagen Substitution des Chlors durch Brom statt. Eine Anreicherung der Halogene konnte in keinem Falle festgestellt werden; demgemäss war auch die Gefrierdepression niemals gegenüber der Norm erhöht.

Diese Thatsache scheint mir nicht ohne Bedeutung. Bekanntlich ist das Bestreben des Körpers, den NaCl-Gehalt des Blutes constant zu erhalten, ausserordentlich gross. Doch scheint es, als ob der Körper in noch stärkerem Grade die Tendenz hat, seine Molenconcentration festzuhalten. Durch den Nachweis der Substituirung des Chlors durch Brom ist es in hohem Maasse wahrscheinlich, dass es in erster Linie die Aufgabe des Chlornatriums ist, den Körperflüssigkeiten den der Säugethierzelle adäquaten Concentrationsgrad zu geben. Diese Aufgabe kann das Bromnatrium zweifellos bis zu einem gewissen Grade übernehmen. Wie weit die Substituirung des Chlors durch Brom im Blutserum möglich ist, können meine Zahlen nicht sagen. Ich glaube jedoch, dass man die Bromirung des Serums nicht viel weiter treiben kann, als in dem 2. von mir mitgetheilten Versuch, wo bereits schwere Vergiftungserscheinungen auftraten. Für diese ist eben wohl der Bromgehalt des Serums maassgebend. Die Höhe der Dosen spielt demgegenüber keine Rolle oder doch nur insofern, als sie für gewöhnlich allein im Stande sind, das Chlor in stärkerem Maasse zu verdrängen. Bei Chlormangel jedoch wird man wahrscheinlich auch mit kleinen Dosen Brom schliesslich zu demselben Bromgehalt des Serum gelangen, der die Grenze zu den schweren Vergiftungserscheinungen bildet.

Es wurde dann weiter der Frage nachgegangen, wie die Vertheilung des Chlors und Broms auf Körperchen und Serum sich verhielt. Aus den Untersuchungen von Nencki und Schoumow-Simanowsky war es wahrscheinlich, dass das Verhältniss von Chlor und Brom eine ziemlich gleichmässige für den ganzen Thierkörper wäre. In der That sind die Differenzen, welche für Körperchen und Serum von mir gefunden wurden, so gering, dass man für beide eine gleichmässige Vertheilung annehmen kann.

Endlich war es von Interesse, zu sehen, wie Bromkalium

Digitized by Google

gegenüber Bromnatrium sich verhielt. In den Lösungen, wie wir sie im Blutserum haben, sind bekanntlich alle Salze völlig ionisirt. Wenn also Bromkali resorbirt wird, so finden sich im Blut Chlor- nnd Brom-Anionen und Kali- und Natrium-Kationen. Von diesen werden Chlor und Brom mit dem Kali sofort wieder ausgeschieden, sodass Brom- und Natrium-Ionen zurückbleiben. Die Untersuchung des Broms auf Kali und Natrium (Veraschung nach Neumann) ergab völlig normale Werthe. So fand ich in einem Falle einen Kaligehalt von 0,0256 pCt., was ungefähr der Norm entsprechen dürfte.

Für die Therapie scheint mir das Verhalten des Broms im Thierkörper von grosser Bedeutung. Es ist zweckmässig, das Bromnatrium und zwar in grossen höchstens täglich einmaligen Dosen zu geben. Die beste Zeit dürfte etwa 1 Stunde vor dem Abendbrod sein, da dann mit einiger Wahrscheinlichkeit bei leerem Magen sehr schnell alles resorbirt ist und die stärkste Wirkung schon am Abend eintritt. Kleinere häufigere Dosen sind ungeeignet. Auch kann kein Vortheil darin gesehen werden, Bromkalium oder Ammonium zu verordnen, da die betreffenden Kationen doch sehr schnell wieder ausgeschieden werden.

Nachtrag: Die Arbeit wurde bereits im Januar 1906 im Wesentlichen abgeschlossen[1]). Auf eine Arbeit von v. Wyss, „Verhalten der Bromsalze im menschlichen und thierischen Organismus“, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak., Aug. 06, möchte ich nur im Anhang eingehen, da ich seine Auffassung in meiner Arbeit genügend widerlegt zu haben glaube. Seine Zahlen, bzw. die Beeinflussung der Bromausscheidung durch Kochsalzdarreichung sind nicht beweisend. Seine Methode der Bestimmung des Bromgehalts in den Organen ist ungenau, da durch die Durchspülung mit isotonischer Traubenzuckerlösung Brom ausgewaschen wird und Traubenzuckerlösung hineindiffundirt. Die daraus gezogenen Schlussfolgerungen, welche den Nencki'schen Befunden widersprechen, sind somit nicht stichhaltig.

1) Ich habe bereits am 5. Februar 1906 gelegentlich einer Discussion im Verein für Innere Medicin zu Berlin die Hauptergebnisse der Arbeit kurz mitgetheilt (S. Sitzungsbericht in der Deutschen med. Wochenschr. Febr. 06.)

Digitized by Google

XXIV.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der königl. Universität Berlin.

Zur Bilanz des Stoffwechsels bei Sclerodermie.

Von

Dr. med. **Hermann Jastrowitz.**

Nachdem im vorigen Jahre Bloch und Reitmann (1) ausführliche Untersuchungen über den Stoffwechsel bei Sclerodermie veröffentlicht hatten, veranlasste mich Herr Geheimrath Brieger, bei einem Falle von Sclerodermie, den ich auf seiner Station beobachtet hatte, gleichfalls Stoffwechselversuche anzustellen.

Mit Rücksicht auf den labilen Gesundheitszustand der Kranken konnten dieselben indessen nicht in der wohl wünschenswerthen Dauer durchgeführt werden; immerhin dürfte dieser Fall geeignet sein, unsere bisherige Auffassung von der Sclerodermie als einer Angiothrophoneurose zu stützen, gegenüber einem neuerdings von Ehrmann (2) unternommenen Versuche, dieselbe auf Anomalien des Stoffwechsels zurückzuführen. Ich lasse zunächst in Kürze die Krankengeschichte folgen:

Anamnese. R. M. 24 Jahre, ledig, aufgenommen den 23. 10. 06. Eltern und 2 Geschwister gesund, eine derselben gestorben an Gehirnhautentzündung, 3 weitere an Scharlach. In Bezug auf angeborene Anomalien, Nerven-, Haut-, Stoffwechsel- und Lungenleiden angeblich keine erbliche Belastung. Als Kind Scharlach, Masern, Diphtherie, mit 17 Jahren Lungenentzündung. Mit 21 Jahren bemerkt Pat. zuerst allgemeine Mattigkeit, sowie Blässe im Gesicht, später traten Schwellungen in den Hand- und Fingergelenken hinzu, die Hände wurden blau; sie begann Steifigkeit in beiden Armen, dem linken Bein, im Kreuz, sowie im Gesicht zu verspüren. Hierzu gesellten sich heftige ziehende Schmerzen in den betallenen Theilen. Die Steifigkeit wurde allmählich so hochgradig, dass sie sich nicht allein anziehen und nur mit Mühe und unter Schmerzen lesen und sprechen konnte. Zu Hause wurde Pat. mit Salicylpräparaten behandelt; da sich trotzdem ihr Befinden verschlimmerte, suchte sie das jüdische Krankenhaus in Breslau auf, wo unter Behandlung mit Licht- und Vollbädern, Massage, Pyramidon, Fibrolysin und Maretin die Steifigkeit, die bereits den ganzen Körper befallen hatte, theisweise zurückging. Eine zweimonatige Kur in Kudowa brachte dagegen wieder eine Verschlimmerung des Leidens; die Pat. begab sich darauf in das jüdische Krankenhaus in Berlin, wo durch heisse Soolbäder bis zu 45° (?), Massage, Salicyl, Fibrolysininjectionen eine langsame Besserung erzielt wurde. Eine elektrische Behandlung in der Poliklinik des Prof. Oppenheim in Berlin blieb ohne Erfolg, ebenso eine Behandlung mit Thiosinamininjectionen, der sich Pat. im städt. Kranken-

Digitized by Google

haus am Urban unterzog. Seit Juni 1906 wurde sie in hiesiger Anstalt poliklinisch behandelt. Sie erhielt mit wechselndem Erfolg Dampfstrahl mit nachfolgender Douche, Dampfbäder, faradische Vollbäder und wurde ausserdem elektrisirt. — Bei der Aufnahme klagte Pat. über fast unausgesetzte ziehende Schmerzen und Gefühl der Spannung im rechten Bein, beiden Armen, im Gesicht und im Kreuz, sowie über das Gefühl „als ob das linke Bein kürzer zu werden begänne."

Status. Gracil gebaute, muskelschwache, magere Patientin. Die Haut der Hände und der Arme bis über die Ellbogen hinauf, rechts in grösserer Ausdehnung als links, ist eigenthümlich glänzend, zum Theil z. B. namentlich am Handrücken leicht ödematös; an anderen Stellen ist die Haut straff gespannt, namentlich in den Gelenkgegenden, wo man eine Hautfalte kaum aufheben kann. An manchen Stellen ist die Haut verdünnt und glänzend weiss gefärbt, an anderen weist sie eine bräunliche Pigmentirung auf. Dieselben Veränderungen bestehen an der Haut des Gesichtes und in geringerem Grade an der Haut des Thorax und der Beine, rechts bis hinab zum Kniegelenk, links bis zum Fussgelenk. An den am stärksten befallenen Partieen, hauptsächlich in den Gelenkgegenden, sind die physiologischen Hautfalten fast völlig verstrichen, desgleichen die der Augenlider, so dass die Augen nur mit Mühe geschlossen werden können und den Eindruck eines Exophthalmus erwecken. Die Endphalangen der Finger, die leicht cyanotisch verfärbt sind, fühlen sich ebenso wie die Nase kühl an und erscheinen wie diese verdünnt und scharf zugespitzt. Die Finger sind alle im 1. und 2. Interphalangealgelenke in mehr oder weniger starker Beugecontractur fixirt; eine theilweise Fixation besteht auch in den Knie- und namentlich in den Ellbogengelenken: Rechts ist Pro- und Supinationsbewegung des Vorderarmes fast gänzlich aufgehoben, links nur unter Schmerzen ausführbar: beide Arme sind im Ellbogengelenk nahezu rechtwinklig fixirt. — Am Thorax reichliche Entwicklung der Hautvenen, die sichtbaren Schleimhäute sind blassrosa, nicht pigmentirt. Schilddrüse deutlich palpabel, nicht hypertrophisch. Die Herzdämpfung ist z. Th. von den Lungen überlagert, Töne leise, rein, 2. Pulmonalton leicht accentuirt. P. 80, regelmässig, klein, über den Lungen überall gleichmässig verschärftes Exspirium, Lungen-Leber-, obere und hintere Lungengrenze normal, ausreichend verschieblich.

Unterleibsorgane o. B. Menstruation regelmässig und ohne Beschwerden.

Nervensystem. Keine Sensibilitäts- noch Motilitätsstörung, alle Reflexe auslösbar, die der unteren Extremitäten in erhöhter Stärke. Die Schweisssecretion ist an allen Stellen der Haut eine normale, dagegen ist an den stärker befallenen Körpertheilen, wie Handrücken und Vorderarmen, die Reflexerregbarkeit der Hautgefässe auf thermische und mechanische Reize erloschen. Urin sauer, frei von Eiweiss und Glukose. Das Blut zeigte im Präparat eine leichte Vermehrung der polynucleären Leukocyten, der Hämoglobingehalt betrug 80 pCt.

Eine Röntgenaufnahme der Hände der Pat., die ich der Güte des Herrn Stabsarztes Dr. Riedel verdanke, ergab ausser einer leichten Rarefication der Spongiosa der Endphalangen der Finger keinen abnormen Befund. — Das Befinden der Pat. während der Beobachtungszeit war ein wechselndes. Sie hatte unter Appetitlosigkeit und den schon geschilderten Beschwerden zu leiden, die sie zu Zeiten so arg belästigten, dass, um die ziehenden Schmerzen im ganzen Körper, die den Schlaf raubten, zu beseitigen, des öfteren zu Morphiuminjectionen und Veronal gegriffen werden musste. In der Gegend der Interphalangealgelenke traten auf der dorsalen Seite wiederholt kleine Decubitalgeschwüre auf, die indessen bald abheilten. Nachdem sie ca. 4 Wochen lang erfolglos mit sinusoïdalen Vollbädern sowie mit Dampfbädern, die sie zudem schlecht vertrug, behandelt worden war, bekam sie 3 mal wöchentlich heisse Vollbäder von 37° und abends eine feuchte, heisse Waden- und Stammpackung, wie dies in ähnlicher Weise bereits Mosler (3) mit gutem Erfolge gethan hat. Daraufhin trat eine entschiedene Besserung im Befinden ein. Die Schmerzen in Kreuz und Rücken liessen

Digitized by Google

nach, der Schlaf wurde ausgiebiger, der Appetit reger, die Bewegungen freier und weniger schmerzhaft. So konnte Pat. mit dem Anfangsgewichte von 53,5 kg, das zeitweilig bereits um 2 kg gesunkenen war, die Station am 10. 1. 07. gebessert verlassen.

Im vorliegenden Falle handelt es sich um ein Scleroderma diffusum, wie es ähnlich Uhlenhuth (4) 1898 beobachtet und mit zahlreichen Literaturangaben, auf die ich hiermit verweisen möchte, veröffentlicht hat. Dass keine Combination mit Morbus Basedowii vorliegt, darauf weist die Thatsache hin, dass eine Protrusio bulbi in unserem Falle nur durch die Atrophie der Augenlider vorgetäuscht wird und jedes andere charakteristische Symptom fehlt. Gegen eine Addison'sche Krankheit spricht die mehr als 3 jährige Dauer des Leidens ohne schwerere kachectische und anämische Erscheinungen, sowie das Fehlen stärkerer unschriebener Pigmentflecke. Ob, worauf die Anamnese schliessen lässt, zu Anfang der Erkrankung Gelenkaffectionen bestanden haben, wie sie Hoppe-Seyler (5) beobachtet hat, liess sich nicht mehr mit Sicherheit feststellen; Gelenkdeformitäten bestanden nicht, nur gelegentlich wurde leichtes Knirschen im rechten Kniegelenk wahrgenommen.

Die Stoffwechseluntersuchungen wurden in der Zeit vom 9. bis 16. 12. vorgenommen. Die Nahrung während der Versuchstage war die gleiche; es wurden insgesammt verabreicht 1 l Kaffee, 655 g Milch, 82 g Butter, 150 g Semmel, 1 Ei, 50 g Schabefleisch, 75 g von Fett und Sehnen befreites Kalbfleisch, 5 g Gries, 3 g Zucker in Summa ca. 1900 g cal.

Die Speisemengen mussten etwas knapp bemessen werden, um gänzlich von der Patientin verzehrt zu werden: an 2 Tagen that sie es trotzdem nicht, da sie sich nicht wohl fühlte, ich musste diese daher für den Versuch ausschalten, besonders zumal sie während dieser Zeit anders beköstigt werden musste. Die Auswahl der Speisen überliess ich, um nicht nachträglich auf Schwierigkeiten zu stossen, möglichst der Patientin, die in dieser Beziehung recht difficil war. Die Abgrenzung des Kothes geschah durch Holzkohle; der N-Gehalt der Nahrung wurde durch 2 malige Analyse festgestellt.

Ich lasse zunächst die Resultate der Versuche folgen:

Datum	Urin			Getrockneter Koth				Gesammt-N in g	Nahrungs-N in g	Differenz. N in g
	Menge in ccm	D.	N-Gehalt in g	Menge in g	N-Gehalt in g	N-Gehalt in pCt. des aufgenommenen N				
9. 12.	910	1,017	11,64	34,0	6,00	49,0	im Mittel 31,1	17,64	12,24	— 5,40
10. 12.	1150	1,011	6,80	22,0	1,82	14,9		8,62		+ 3,62
11. 12.	—	—	—	—	—	—		—		—
12. 12.	—	—	—	—	—	—		—		—
13. 12.	456	1,018	4,78	24,0	1,37	11,2		6,15		+ 6,11
14. 12.	750	1,017	7,70	12,0	1,20	9,8		8,90		+ 3,34
15. 12.	1020	1,010	5,50	43,0	9,96	81,4		15,46		— 3,22
16. 12.	900	1,011	8,56	30,0	2,55	20,1		11,11		+ 1,13
									N-Bilanz =	+ 5,32

Digitized by Google

Aus der Tabelle geht hervor, dass sich in meinem Falle ebensowenig wie in den beiden von Reitmann und Bloch (1) ein Minus des ausgeschiedenen N gegenüber dem aufgenommenen constatiren liess. Dieses Resultat erscheint durchaus verständlich, wenn man bedenkt, dass das Befinden der Kranken grossen Schwankungen ausgesetzt ist, und dass vor Allem die Dauer des Leidens sich häufig auf lange Jahre, unser Stoffwechselversuch aber nur auf wenige Tage erstreckt. Zudem war das Gewicht der Patientin während der Versuche das gleiche geblieben. — Nur auf ein bemerkenswerthes Moment möchte ich hinweisen: das ist die geringe Ausnutzung der dargebotenen eiweisshaltigen Nahrungsmittel. Während der normale ruhende Erwachsene (6) bei mittlerer Nahrung, entsprechend 19,5 g N, 17,4 g N durch den Urin und nur 2,1 g N = 10,8 pCt. des aufgenommenen N durch den Koth ausscheidet, scheidet unsere Kranke fast die dreifache Menge, nämlich 31,1 pCt. des aufgenommenen N wieder durch den Koth aus. Worauf diese verminderte Resorptionsfähigkeit des Darmes für N-haltige Nährstoffe zurückzuführen ist, lässt sich schwer beantworten. In den beiden Fällen von Bloch und Reitmann (l. c.) beträgt, wie ich nachgerechnet habe, der durch den Koth ausgeschiedene, also nicht resorbirte N 9,3 pCt. resp. 13,3 pCt. des aufgenommenen. Also besteht hier im ersten Falle eine normale, im zweiten wohl eine etwas erhöhte N-Ausscheidung durch den Koth. Da ich weder während der Versuchsdauer, noch sonst innerhalb der Beobachtungszeit irgend welche accessorische Störungen seitens des Darmes, noch anormale Beschaffenheit des Kothes gesehen habe, so glaube ich annehmen zu dürfen, dass hier eine Störung seitens der Darmresorption vorliegt, wofür ja auch die in späteren Stadien häufiger auftretenden profusen Diarrhöen zu sprechen scheinen, vorausgesetzt, dass man sie nicht, wozu indessen keine Veranlassung vorliegt, als secundäre Erscheinung, z. B. infectiöser Natur, auffassen will.

Ich habe ferner in der Zeit vom 20.—22. 11. bei meiner Patientin den Harnsäuregehalt untersucht: die verabreichte Kost war dieselbe wie die bei dem Stoffwechselversuche. Der Harnsäuregehalt betrug

am 20. 11. 0,21
„ 21. 11. 0,15 } im Mittel 0,24 g
„ 22. 11. 0,36

und liess somit eine Erhöhung nicht erkennen, im Gegentheil nähert er sich stark der unteren Grenze des Normalen. Die Bestimmung geschah nach der Hermann'schen Modification (7) der Methode von Haycraft (8). — Die Harnsäurebestimmungen wurden aufgegeben, da bei den grossen Schwankungen, der die Harnsäureausscheidung normaler Weise bereits unterliegt, nur dauernde bedeutende Abweichungen von der Norm ein Resultat zeitigen können. Es ist auch schwer einzusehen, warum gerade bei der Sclerodermie eine Steigerung der Harnsäureausscheidung stattfinden soll, da bei ihr weder eine vermehrte Bildung und Zerfall von Elementen, die reichlich Nucleïne enthalten, stattfindet, wie bei der Leukämie, noch eine offenbare Retention von Harnsäure wie bei der Gicht.

Digitized by Google

Ebensowenig wie die thyreogene und die Infectionstheorie uns über das Wesen der Sclerodermie haben Aufschluss geben können, ebensowenig ist es möglich, dieselbe auf Stoffwechselanomalien zurückzuführen; und wenn auch solche, wie die schlechte Ausnutzung N-haltiger Nährstoffe im vorliegenden Falle, vorhanden sind, so stellen sie nur begleitende Symptome dar, die uns über die langsam eintretende Kachexie vielleicht Aufschluss, aber keine Erklärung für die Hauterkrankung selbst geben. Somit ist man noch immer darauf angewiesen, die Sclerodermie als eine Throphoneurose anzusehen, eine Hypothese, für die manche pathologisch-anatomische Beobachtungen (9) zu sprechen scheinen.

Literatur.

1) Bloch u. Reitmann, Wiener klin. Wochenschr. XIX. No. 21.
2) Ehrmann, Verh. d. deutschen Naturforscher- u. Aerztevers. Karlsbad 1902.
3) Mosler, Deutsche med. Wochenschr. 1898. No. 28.
4) Uhlenhuth, Berl. klin. Wochenschr. 1899. No. 10.
5) Hoppe-Seyler, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. XLIV. 1889.
6) Cf. Pettenkofer u. Voit cit. n. J. Munk, Physiologie. VI. Aufl. (1902). S. 267.
7) Haycraft, Brit. med. Journ. (Dec. 12, 1885), 1100 u. Zeitschr. f. analyt. Chemie. 25. 165. (1885).
8) Hermann, Zeitschr. f. phys. Chemie. 12. 496. (1888).
9) Cf. Babes, Chelvet u. Luys, C. Westphal cit. n. Uhlenhuth (l. c.)

Digitized by Google

XXV.

Aus der II. medicin. Universitätsklinik zu Berlin und der inneren Abtheilung des Charlottenburger Krankenhauses Westend.

Ablauf des Nucleinstoffwechsels in menschlichen Organen.

Von

Alfred Schittenhelm und **Julius Schmid.**

Nachdem der fermentative Ablauf des Nucleinstoffwechsels in Organen für die verschiedensten Thierarten eine weitgehende Aufklärung gefunden hat[1]), war es ein dringendes Erforderniss, zu untersuchen, in wie weit die Feststellungen für den menschlichen Organismus zutreffen. Leider stossen Untersuchungen mit menschlichen Organen auf erhebliche Schwierigkeiten, weil es kaum je gelingt, dieselben frisch genug zu erhalten, um absolut einwandsfreie Resultate zu erzielen. Wir haben daher zunächst davon Abstand genommen, mit den Organen Erwachsener zu arbeiten. Dagegen gelang es uns durch das freundliche Entgegenkommen von gynäkologischer Seite, von Zeit zu Zeit in den Besitz frischer menschlicher Organe zu kommen, von Kindern, welche während oder bald nach der Geburt gestorben waren. Auch hier strömte uns das Material keineswegs so reichlich zu, als wir es gewünscht hätten und wir mussten oft Monate lang warten, bis wir unsere Versuche wieder fortsetzen konnten. Eine weitere Schwierigkeit lag in der Kleinheit der kindlichen Organe, welche eine massigere Versuchsanordnung nicht gestatteten. Wir mussten daher darauf verzichten, jedes Mal einen genauen analytischen Beleg für unsere Körper zu erbringen und uns mit summarischen Analysen begnügen. Dennoch sind unsere Resultate sicher einwandsfreie; denn einmal ist die Trennungsmethode der in Betracht kommenden Purinkörper nunmehr so ausgearbeitet, dass bei einiger Uebung eine Verwechselung ausgeschlossen ist und dann haben die einzelnen Purinkörper charakteristische Verbindungen (Picrate, Nitrate, Sulfate etc.), durch welche sie

1) S. eine Zusammenstellung in: Schittenhelm, Bemerkungen über den Nucleinstoffwechsel, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. 89. S. 266 und ff. Ders. 5. Kapitel von „Die Natur und Behandlung der Gicht" von W. Ebstein. Wiesbaden 1906. S. 132—147; Ders. Natur und Wesen der Gicht. Berlin 1907. — Ferner Bloch, B., Die Umwandlung der Purinkörper im Säugethierorganismus. Bioch. Centralbl. 1906. Bd. 5. S. 581.

Digitized by Google

sicher identificirt werden können. Dadurch dass wir jeweils markante Reactionen anstellten und endlich die Summe der erhaltenen Producte analysirten, ist die sichere Gewähr für die Richtigkeit unserer Resultate vollauf gegeben. Die Methodik der Isolirung und Trennung ist früher ausführlich beschrieben[1]), weshalb ein näheres Eingehen darauf an dieser Stelle sich erübrigt.

Bevor wir auf unsere Untersuchungen des weiteren eingehen, wollen wir eine Uebersicht über unser Material geben:

a) Ausgetragenes Kind, während der Geburt (21. 9. 06) gestorben; 4 Stunden post mortem verarbeitet.

b) Kind von 8 Monaten, drei Minuten post partum (6. 9. 06) gestorben; 3 Stunden post mortem verarbeitet.

c) Kind von 7 Monaten, einige Stunden gelebt; 6 Stunden post mortem verarbeitet, (3. 1. 07).

d) Ausgetragenes, grosses Kind; wenige Stunden post partum (2. 2. 07) gestorben; 10 Stunden post mortem verarbeitet.

e) Ausgetragenes Kind, während der Geburt (13. 2. 07) gestorben; 10 Stunden post mortem verarbeitet.

I. Das uricolytische Ferment menschlicher Organe.

Zunächst beschäftigten wir uns mit dem Nachweis, in wie weit in menschlichen Organen eine Uricolyse statt hat.

Versuch 1. 25 g Niere (Kind a) zerkleinert und aufs feinste zerrieben + 30 g Wasser + 0,1 g in möglichst wenig Normalnatronlauge gelöster Harnsäure werden unter Zusatz von Toluol und Chloroform 4 Tage lang unter häufigem Umschütteln im Brutschrank belassen.

Es wurde **keine Harnsäure** wiedergefunden.

Versuch 2. 31 g Nierenbrei (Kind e) + 50 g Wasser + 0,1 g gelöster Harnsäure im übrigen genau so wie Versuch 1.

Wiedergefunden 0,018 g Harnsäure.

Versuch 3. 140 g Leberbrei + 100 g Wasser und + 0,3 g gelöster Harnsäure unter Zusatz von Chloroform und Toluol 7 Tage lang bei Luftdurchleitung und häufigem Umschütteln im Brutschrank.

Es wurde **keine Harnsäure** wiedergefunden.

Versuch 4. 82 g Muskelbrei (Kind c) + 100 g Wasser + 0,2 g gelöster Harnsäure unter Zusatz von Toluol und Chloroform und häufigem Schütteln 5 Tage lang im Brutschrank.

Es wurde **keine Harnsäure** wiedergefunden.

Versuch 5. 70 g Muskelbrei (Kind e) + 100 g Wasser + 0,2 g gelöster Harnsäure unter den denselben Massregeln 14 Tage im Brutschrank.

Es wurde **keine Harnsäure** wiedergefunden.

Versuch 6. 58 g Lungenbrei (Kind d) + 100 g Wasser + 0,15 g gelöster Harnsäure unter denselben Bedingungen 14 Tage im Brutschrank.

Es wurden **0,05 g Harnsäure** wiedergefunden.

---

1) Vergl. vor allem Schittenhelm, Ueber Harnsäurebildung und Zersetzung in den Auszügen der Kinderorgane. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 44. S. 121.

Digitized by Google

Wir können den Versuchen hinzufügen, dass wir mit Darmbrei ein fragliches Resultat erzielten. Leider fehlte es uns an Material, die Versuche mit Lunge und Darm zu wiederholen. Jedenfalls aber treten diese beiden Organe, wenn sie überhaupt uricolytische Fähigkeiten besitzen, in ihrer Wirksamkeit weit zurück hinter die Niere, die Leber und den Muskel. Diese drei Organe besitzen ein recht intensiv wirkendes uricolytisches Ferment und es besteht somit eine weitgehende Uebereinstimmung mit den Säugethierorganen, wo es ja auch die Niere, die Leber und die Muskeln sind, welche die Harnsäurezerstörung besorgen.

II. Umsetzung der Purinbasen in menschlichen Organen.

Bekanntlich ist es für die verschiedensten Thierarten erwiesen, dass beim Ablauf des Nucleinstoffwechsels zunächst eine Nuclease in Thätigkeit tritt, welche die Nucleinbasen aus der Nucleinsäure abspalten, dann ein desamidirendes Ferment, das die Aminopurine in Oxypurine umwandelt, eine Oxydase, welche aus den Oxypurinen Harnsäure darstellt und endlich das uricolytische Ferment, das nur einzelnen Organen zugehört und die Harnsäure weiter zersetzt.

Wie verhalten sich diese Vorgänge im menschlichen Organismus?

Versuch 7. 22 g Nierenbrei (Kind a) werden mit 50 g Wasser verdünnt und dazu 0,1 g Guanin, in möglichst wenig Natronlauge gelöst, zugegeben. Das Gemisch bleibt 14 Tage unter Chloroform und Toluol im Brutschrank bei 38°. Darnach wurde enteiweisst; im Filtrat wurden die Purinkörper mit der Kupferfällung gefällt. Die Kupferoxydulverbindungen wurden mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das Filtrat von Schwefelkupfer eingeengt. Die Fällung wurde nun zur Reinigung wiederholt.

Die so gewonnenen Purinbasen werden in wenig Wasser suspendirt und, mit Ammoniak versetzt, 24 Stunden stehen gelassen. Dabei bildete sich ein geringer, flockiger Niederschlag, welcher aber keine Purinbasen enthielt, sondern nur aus Phosphaten bestand.

Es war also **kein Guanin** mehr nachweisbar.

Die ammoiakalische Lösung wurde zur Vertreibung des Ammoniaks eingedampft, wobei das Xanthin in schönen, charakteristischen Schollen zum Vorschein kam.

Die Menge des gewonnenen Xanthins betrug 0,12 g.

Es war also alles Guanin zu Xanthin umgesetzt worden. Zur weiteren Identification wurde das Xanthin in das Nitrat umgesetzt, wobei es in charakteristischer Form als schweres Krystallpulver, aus zu Conglomeraten vereinigten kleinen Plättchen bestehend, zum Vorschein kam.

Versuch 8. 148 g Leberbrei (Kind a) wurden mit 150 g Wasser verdünnt und dazu 0,3 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins zugesetzt. Das Gemisch stand unter Toluol und Chloroform 14 Tage lang im Brutschrank, währenddessen es häufig intensiv durchgeschüttelt wurde. Darnach wurde die Verarbeitung genau wie in Versuch 1 vorgenommen.

Ein ammoniakunlöslicher Körper wurde nicht gefunden. **Es war also alles zugesetzte Guanin umgesetzt.**

An Stelle dessen fand sich noch **0,17 g Xanthin**, welches ein typisches Nitrat gab. Es war demnach das Guanin zu Xanthin umgesetzt worden, von dem aber offenbar sofort ein Theil zu Harnsäure weiter oxydirt wurde und als solche durch das sofort einsetzende uricolytische Ferment der Leber weiter zerlegt wurde. Es fand sich nämlich keine Harnsäure.

Digitized by Google

Das Xanthin von Versuch 7 und 8 wurde als reines Xanthin nach Vorbehandlung mit Thierkohle zur Analyse gebracht.

0,0947 g Substanz gaben 30,0 vom N; T = 18°; B = 767 mm.

Berechnet für $C_5 H_4 N_4 O_2$:	Gefunden
36,84 pCt. N	36,94 pCt. N

Versuch 9. 120 g Leberbrei (Kind d) + 150 ccm Wasser + 0,15 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins + 0,15 g ebenso gelösten Adenins werden unter Toluol und Chloroform 7 Tage lang unter ständiger Luftdurchleitung bei 37° gehalten.

Die darnach eingeleitete übliche Verarbeitung ergab nur sehr geringe Basenfällung. Die Summe der salzsauer eingedampften Purinkörper betrug 0,044 g, auf deren Trennung verzichtet wurde. Es geht aus dem Versuch aber hervor, dass **die Purinbasen umgesetzt wurden. Harnsäure wurde nicht gefunden.**

Versuch 10. 200 g Leberbrei (Kind e) + 5 g in 350 ccm Wasser gelösten α-thymonucleinsauren Natriums[1]) wurden 12 Tage unter Toluol und Chloroform bei ständiger Luftdurchleitung einer Temperatur von 37° ausgesetzt. Darnach wurde das Gemisch mit 1000 ccm 5proc. H_2SO_4 fünf Stunden lang über freier Flamme am Rückflusskühler gekocht und jetzt, wie üblich, die Purinbasen isolirt.

Es fanden sich 0,18 g Xanthin, 0,1 g Guanin, kein Adenin und Spuren Hypoxanthin (ca. 0,04 g).

Wenn man sich erinnert, das α-thymonucleinsaures Natrium nur Adenin und Guanin, ungefähr zu gleichen Theilen, enthält[2]) und dass die Menge der in 5 g enthaltenen Purinbasen die der in diesem Versuch wiedergefundenen um das mehrfache überragen, so ist es klar, dass die zugegebene Nucleinsäure zunächst aufgespalten wurde und dann die frei gewordenen Purinbasen wie im vorhergehenden Versuche weiter umgesetzt wurden. Wir haben also genau die gleichen Verhältnisse, wie in der Leber der Säugethiere.

Versuch 11. 26 g Nierenbrei (Kind d) + 30 g Wasser + 0,2 g gelöstes Adenin werden bei 37° mit Toluol und Chloroform 17 Tage lang stehen gelassen. Die Verarbeitung geschieht darnach, wie gewöhnlich.

Die Summe der eingedampften salzsauren Basen wurde in wenig Wasser gelöst und mit einer gesättigten Lösung von Natriumpicrat versetzt. Es gab keinen Niederschlag. Mithin war das Vorhandensein von Adenin ausgeschlossen.

Nach Entfernung der Picrinsäure mit Benzol unter Ansäuerung mit Salpetersäure konnten 0,2 g Hypoxanthin als Nitrat in typischer Krystallform (Wetzsteinformen) isolirt werden.

Es war also eine Umsetzung des Adenins in Hypoxanthin erfolgt.

Versuch 12. 160 g Muskelbrei (Kind d) + 0,3 g gelösten Guanins + 150 ccm Wasser mit Toluol und Chloroform 23 Tage bei 37° unter häufigem Umschütteln. Darnach wie gewöhnlich verarbeitet.

Es wurde **kein Guanin** wiedererhalten, dagegen konnten **0,12 g Xanthin** isolirt werden, die ein typisches Nitrat gaben.

Versuch 13. 160 g Muskelbrei (Kind d) + 0,3 g Adenin gelöst + 150 ccm Wasser mit Toluol und Chloroform 23 Tage bei 37° unter häufigem Umschütteln.

Durch die Fällung mit Natriumpicrat der salzsauren Basenlösung konnte **kein**

---

1) In 5 g α-thymonucleinsaurem Natrium sind ungefähr 1 g Purinbasen enthalten, s. Schittenhelm und Bendix, Dies. Zeitschr. 1905. Bd. 2. S. 166.

2) Steudel H. Die Zusammensetzung der Nukleinsäuren aus Thymus und aus Heringsmilch. Zeitschrift f. physiol. Chem. 1906. Bd. 49. S. 406—409.

Digitized by Google

Adenin wiedererhalten werden; dagegen wurden 0,35 g Hypoxanthinpicrat (= 0,12 g Hypoxanthin) in typischer Krystallform isolirt.

Versuch 14. 70 g Muskelbrei (Kind e) + 3 g in 150 g Wasser gelöster Nucleinsäure mit Toluol und Chloroform 6 Tage lang unter Luftdurchleitung bei 37°. Darnach wie gewöhnlich verarbeitet.

Es wurden **keine Purinkörper** wiedererhalten.

Zur Controle wurde der bei der Eiweissfällung erhaltene Niederschlag mit 10 proc. Schwefelsäure aufgespalten. Auch hierin fanden sich keine Purinkörper.

Aus den drei letzten Versuchen geht klar hervor, dass der menschliche Muskel dieselben Fermente besitzt, wie der Säugethiermuskel. Er spaltet die Nucleinsäure, er setzt die Aminopurine in Oxypurine um, oxydirt diese zu Harnsäure und zerstört die Harnsäure wieder (vergl. Versuch 4 und 5).

Versuch 15. 18 g Lungenbrei (Kind c) + 0,2 g gelösten Guanins + 30 g Wasser einen Monat lang mit Toluol und Chloroform bei 37° unter häufigem Umschütteln. Darnach wie üblich verarbeitet.

Es wurde kein Guanin wiedererhalten; dagegen konnten **0,13 g Xanthin** isolirt werden, welche ein typisches Nitrat gaben. Keine Harnsäure.

Versuch 16. 50 g Lungenbrei (Kind d) + 0,2 g gelösten Adenins + 50 ccm Wasser mit Toluol und Chloroform 9 Tage unter Luftdurchleitung bei 37°.

Bei der üblichen Verarbeitung wurden 0,3 g Adeninpicrat vom S.-P. 281° (uncorr.) wiedererhalten. Daneben fanden sich Spuren Hypoxanthin, keine Harnsäure.

Versuch 17. 65 g Darmbrei (Kind d) + 0,15 g gelösten Guanins + 0,15 g gelösten Adenins + 100 g Wasser mit Toluol und Chloroform 6 Tage lang unter Luftdurchleitung bei 37°.

Bei der üblichen Verarbeitung konnten **keine Purinkörper** wiedererhalten werden.

Versuch 18. 55 g Darmbrei (Kind c) + 0,25 g gelösten Adenins + 60 ccm Wasser mit Chloroform und Toluol 17 Tage lang bei 37° unter häufigem Umschütteln.

Bei der weiteren Verarbeitung wurden 0,23 g Adeninpicrat vom S.-P. 280° (uncorr.) wiedererhalten; daneben fanden sich **0,05 g Hypoxanthin**, keine Harnsäure.

Versuch 19. 14 g Milzbrei (Kind d) + 0,15 g gelösten Guanins + 30 ccm Wasser mit Toluol und Chloroform 5 Tage lang unter Luftdurchleitung bei 37°.

Bei der Verarbeitung wurde kein Guanin wiedererhalten; dagegen konnten **0,07 g Xanthin** isolirt werden, die ein typisches Nitrat gaben.

Versuch 20. 12,5 g Thymusbrei (Kind d) + 0,1 g gelösten Guanins + 30 ccm Wasser mit Toluol und Chloroform 23 Tage bei 37° im Brutschrank unter häufigem Umschütteln.

Bei der weiteren Verarbeitung wurden **keine Purinkörper** wiedererhalten.

Analyse der vereinigten Körper:

I. Xanthin: 0,1200 g Substanz gaben 0,1739 g CO_2 und 0,0300 g H_2O.

Berechnet für $C_5H_4N_4O_2$:	Gefunden:
39,47 pCt. C und 2,63 pCt. H.	39,47 pCt. C und 2,77 pCt. H.

II. Hypoxanthinnitrat: 0,1541 g Substanz gaben 0,1575 g CO_2 und 0,0483 g H_2O.

Berechnet für $C_5H_4N_4O \cdot HNO_3 + H_2O$:	Gefunden:
27,64 pCt. C und 3,22 pCt. H.	27,87 pCt. C und 3,48 pCt. H.

Digitized by Google

Uebersehen wir kurz die Resultate unserer Untersuchungen, so konnten wir zunächst das Vorhandensein einer Nuclease für die Leber und den Muskel feststellen, welche Nucleinsäure unter Befreiung der Purinbasen aufzuspalten vermag. Wir können ohne weiteres annehmen, dass diese Nuclease sämmtlichen Organen in gleicher Weise zugehört und die Aufgabe hat, vor allem die bei der Zellmauserung in Folge Zerfalls des Zellkerninhaltes frei werdenden Nucleine zu zerlegen und dadurch für die weiteren Fermentprocesse zugänglich zu machen.

Von diesen weiteren Fermenten ist zunächst das desamidirende Ferment zu nennen, welches genau ebenso verbreitet ist, wie die Nuclease, und in unseren Versuchen für die Nieren, die Leber, die Muskeln, die Lungen, den Darm, die Milz und die Thymus als vorhanden festgestellt ist. Die durch dieses Ferment bewirkte Reaction besteht bekanntlich darin, die Aminopurine in Oxypurine umzusetzen und also durch Wegnahme der Amidgruppe aus Adenin Hypoxanthin und aus Guanin Xanthin darzustellen. Durch die allseitige Verbreitung dieses Fermentes besteht demnach die Möglichkeit, die beim beschriebenen Zerfall des Zellkerns frei werdenden Aminopurine, welche ja die Hauptmenge der im Zellkernprotoplasma gebundenen Purinkörper ausmachen und vielleicht sogar in diesem ganz allein vorkommen, sofort an Ort und Stelle umzusetzen. Hierin liegt der Grund dafür, dass wir in den Organen stets neben der grossen Masse der Aminopurine geringe Mengen Oxypurine finden; diese stellen daher höchstwahrscheinlich bereits Stoffwechselzwischenproducte dar und betheiligen sich also an dem Aufbau des Zellkerns nicht in erheblicherem Maasse.

Die Oxypurine unterliegen sofort der Einwirkung der Xanthinoxydase. Sie führt das Xanthin in Hypoxanthin über und oxydirt das Hypoxanthin zu Harnsäure. Auch dieses Ferment scheint sich nahezu überall zu finden, wo Zellkerne sind. In unseren vorliegenden Versuchen gelang es allerdings nicht; die Harnsäure als Zwischenproduct zu fassen. Wir konnten nur eine Abnahme der Purinbasen feststellen. Es giebt nun zur Erklärung dieser Erscheinung zwei Möglichkeiten, einmal die, dass die Purinbasen Xanthin und Hypoxanthin, ohne zu Harnsäure umgesetzt zu werden, der weiteren Zerstörung anheimfallen. Im Hinblick auf die klaren Resultate, welche man bei der Anstellung derselben Versuche mit Rinder- und Pferdeorganen erzielen kann[1]), aus denen mit absoluter Sicherheit hervorgeht, dass ein weiterer Abbau nur über die Harnsäure möglich ist, können wir diese Erklärung als unwahrscheinlich zurückstellen, solange nicht ein experimenteller Anhaltspunkt für die Möglichkeit einer fermentativen Zerlegung der Purinbasen im Sinne der Uricolyse erbracht wird. Es bleibt also in Analogie mit den Thierversuchen nur die Erklärung, dass die Purinbasen Xanthin und Hypoxanthin sofort in mehr oder weniger ausgedehntem Maasse in Harnsäure übergeführt werden, welche nur deshalb als Zwischenproduct nicht

1) Schittenhelm, Ueber Harnsäurebildung und Harnsäurezersetzung in den Auszügen der Rinderorgane. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 45. S. 121.

Digitized by Google

gefasst werden kann, weil sie in statu nascendi sofort dem uricolytischen Fermente anheimfällt und weiter abgebaut wird.

Diese Annahme führt uns zu einem weiteren Schlusse, dass das uricolytische Ferment[1]) im menschlichen Organismus weiter verbreitet ist, wie nach den Thierversuchen hätte angenommen werden müssen. Wir konnten sein Vorhandensein mit Sicherheit erweisen in den Nieren, der Leber und den Muskeln; für die Lungen und den Darm ist die Uricolyse ebenfalls in den Bereich directer Untersuchung gezogen, aber in Folge Mangels an Material zwar annehmbar gemacht, jedoch nicht voll bewiesen. Es bedürfen diese Untersuchungen noch der Vervollkommnung. Die indirecten Resultate aber, d. h. das Verschwinden der Purinbasen bei den Fermentversuchen, ohne dass Harnsäure in entsprechender Menge gefunden wurde, erhebt die Annahme eines allgemeineren Vorkommens des uricolytischen Fermentes zu einer gewissen Sicherheit. Was aus der Harnsäure bei ihrem weiteren Abbau entsteht, ist noch nicht bekannt. Es steht aber zu hoffen, dass Versuche, wie die neuerdings von Wiechowski und Wiener[2]) mit schönen Resultaten unternommenen, wobei das urikolytische Ferment sei es auf die von Schittenhelm[3]) oder auf die von jenen Autoren angegebene Weise isolirt und das isolirte Ferment auf Harnsäure zur Einwirkung gebracht wird, in absehbarer Zeit Klarheit schaffen werden. Es ist recht wohl möglich, dass die scheinbaren Differenzen in der Verbreitung des uricolytischen Fermentes bei den einzelnen Species darauf beruhen, dass dasselbe mehr oder weniger schnell bei der Verwendung von Organbreien und Organextracten durch andere in diesem enthaltene Fermente, vor allem dem proteolytischen, zerstört wird, wie es ja von Wiechowski und Wiener bereits für die Rinderniere und Hundeleber angenommen ist. Spiegelberg[4]) hat gezeigt, dass beim neugeborenen Hunde das Harnsäurezersetzungsvermögen noch gering ist, und dass es erst allmählich zu der starken Ausbildung desselben kommt, die der erwachsene Hund besitzt. Eine ähnliche Erscheinung ist für den neugeborenen Menschen nicht anzunehmen. Bei ihm ist die uricolytische Fähigkeit offenbar schon von Anfang an voll entwickelt.

Als ein Organ, in welchen eine Uricolyse in breiterem Maassstabe sicher nicht statthat, kann das Blut betrachtet werden[5]), welches somit

---

1) Ueber die neuerdings aufgetauchte Frage, in wie weit die Alkaliwirkung eine Fermentreaction vorzutäuschen im Stande sein könnte, s. die Ausführungen Schittenhelm's, Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels. 1907. Bd. II. H. 15.

2) W. Wiechowski und H. Wiener, Ueber Eigenschaften und Darstellung des harnsäurezerstörenden Fermentes der Rinderniere und Hundeleber. Hofmeister's Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1907. Bd. IX. S. 247 u. ff.

3) A. Schittenhelm, Ueber das uricolytische Ferment. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 45. S. 161.

4) Spiegelberg, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1898. Bd. 41. S. 428.

5) A. Schittenhelm, Bemerkungen über den Nucleinstoffwechsel. Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. 89. S. 266. — Th. Brugsch und A. Schittenhelm, Beziehungen zwischen Blut und Harnsäure. Diese Zeitschr. Dieses Heft.

Digitized by Google

nur dazu berufen ist, den Transport der Harnsäure von einem Organ zum andern und vor allem zu der Niere zu vermitteln.

Aus alledem können wir uns nun ein vollbefriedigendes Bild vom Nucleinstoffwechsel auch im menschlichen Organismus machen.

Anhangsweise möchten wir zweier Untersuchungen Erwähnung thun, welche wir bei dieser Gelegenheit ausführten. Einmal untersuchten wir das kindliche Blut auf Harnsäure.

Versuch 21. 51 g Blut (Kind d) wie üblich enteiweisst und mit der Kupferfällung untersucht. Es fand sich keine Spur von Purinkörpern.

Sodann untersuchten wir das Meconium.

Versuch 22. 45 g Meconium werden mit 200 ccm 5 proc. Schwefelsäure 5 Stunden lang am Rückflusskühler gekocht, dann enteiweisst und die Kupferfällung gemacht.

Es wurden 40 mg reine typische Harnsäure isolirt. Im Filtrat waren noch 14,7 mg Basen.

Der Befund steht im Einklang mit dem von Weintraud[1]) erhobenen, von Schittenhelm[2]) später bestätigten Befund. Es darf wohl nunmehr angenommen werden, dass die Harnsäure einen regelmässigen Bestandtheil des Meconiums darstellt.

---

1) W. Weintraud, Ueber die Ausscheidung von Harnsäure und Xanthinbasen durch die Fäces. Centralbl. f. inn. Med. 1895. No. 18.

2) A. Schittenhelm, Die Purinkörper der Fäces etc. Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 81. S. 428.

Digitized by Google

XXVI.

Aus der II. medicin. Universitätsklinik Berlin und der inneren Abtheilung des Charlottenburger Krankenhauses Westend.

Ablauf des Nucleinstoffwechsels in der Schweineleber.

Von

Alfred Schittenhelm und **Julius Schmid.**

Die vergleichende Physiologie des Nucleinstoffwechsels bei verschiedenen Thierarten hat als Resultat gezeitigt, dass bei ganz derselben Versuchsanordnung dieselben Organe bei verschiedenen Thierarten erheblich abweichende chemische Eigenschaften zeigen können.[1]) Während es z. B. gelingt, mit Milzextract vom Rinde und Pferde ohne weiteres die quantitative Bildung von Harnsäure aus Purinbasen zu erweisen, ist es nicht gelungen, dieselbe Reaction mit Milzextracten vom Menschen, vom Hunde und vom Schweine zu erhalten. Es gelingt hier nicht, Harnsäure als Reactionsprodukt zu fassen. Wir möchten hier sofort bemerken, dass damit das Fehlen dieses Vorganges nicht erwiesen ist. Der negative Verlauf, dem der positive bei anderen Species gegenübersteht, kann aus anderen äusserlichen Gründen erklärt werden u. a. z. B. aus einer schnelleren Zerstörung der Xanthinoxydase im überlebenden Organ durch andere gleichzeitig vorhandene Fermente oder aber aus einer sofortigen Zersetzung der eben entstandenen Harnsäure durch hochwirksame uricolytische Kräfte. Insbesondere auf die letzte Ursache, welche zweifellos häufig zutreffen dürfte[2]), muss künftighin besonders geachtet werden.

Weiterhin zeigten sich Differenzen bei der Umwandlung der Aminopurine in Oxypurine. Während es beim Rinde sehr leicht gelingt, die Umwandlung durch Zugabe von Aminopurinen zu Organextracten quantitativ zu verfolgen[3]), geht derselbe Vorgang bei der gleichen Versuchsanordnung mit Organextracten vom Schweine nicht so glatt von Statten und ähnliches wurde für den Hund und das Kaninchen beobachtet. Jones und Austrian[4]) wollen die schärfsten Unterschiede beobachtet

1) Schittenhelm, A., der Nucleinstoffwechsel und seine Fermente bei Mensch und Thier. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 46. S. 554 u. ff.

2) Schittenhelm und Schmid, Ablauf des Nucleinstoffwechsels in menschlichen Organen. Diese Zeitschr. Vorstehende Arbeit.

3) Schittenhelm, A., Ueber Harnsäurebildung und Harnsäurezersetzung in den Auszügen der Rinderorgane. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 45. S. 121.

4) Jones, W. und Austrian, C. R., Ueber die Vertheilung der Fermente des Nucleinstoffwechsels. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906. Bd. 48. S. 110.

Digitized by Google

haben. Nach ihnen kann z. B. die Rinderleber Harnsäure sowohl aus Guanin wie aus Adenin bilden, die Schweineleber nur aus Adenin, die Kaninchenleber nur aus Guanin, wahrend die Hundeleber weder aus Guanin noch aus Adenin Harnsäure zu bilden vermag. Jones[1]) hatte schon früher für die Schweinemilz die Fähigkeit, Guanin umzusetzen, in Abrede gestellt, eine Behauptung, welche der Nachprüfung nicht standhielt[2]). Wir haben auch bereits erwiesen, dass die neuerlichen Untersuchungen von Jones und Austrian nicht in vollem Umfange haltbar sind, in dem es uns gelang, mit Kaninchenleber eine Umsetzung von Adenin in Hypoxanthin zu beweisen.[3]) Wir haben damals bereits auf das Bedenkliche der Jones und Austrian'schen Behauptungen hingewiesen und auf die Consequenzen, welche ein derartiger Ausfall im Fermenthaushalt gerade in der Leber nach sich ziehen müsste. Wir betonten, dass besonders für das Schwein ein einseitiges Arbeiten der Leber, welches zur Folge haben müsste, dass das Guanin mit dem Blut weggeschafft werden würde an Stätten, wo es umgesetzt oder eliminirt werden könnte, nicht wohl anzunehmen geht, da der Urin des Schweines im normalen Zustande nach Untersuchungen von Bendix und Schittenhelm[4]) so gut wie kein Guanin enthält. Damals schon haben wir mitgetheilt, dass wir nichts unversucht lassen wollen, diesen scheinbaren Defect der Schweineleber aufzuklären und wir sind heute in der Lage, abgeschlossene Untersuchungen darüber zu bringen.

I. Das uricolytische Ferment der Schweineleber.

Schon durch frühere Untersuchungen[5]) ist es wahrscheinlich gemacht, dass die Schweineleber ein uricolytisches Ferment besitzt.

Versuch 1. 250 g Leberbrei + 250 ccm Wasser + 0,4 g in wenig Normalnatronlauge gelöster Harnsäure wurden mit Toluol und Chloroform im Brutschrank bei 37° unter häufigem Umschütteln 6 Tage lang belassen. Aus der enteiweissten Flüssigkeit werden die Purinkörper, wie üblich, mit der Kupfermethode gefällt. Es wurde keine Harnsäure wiedergefunden.

Es ist also klar, dass die Leber des Schweines ein wirksames uricolytisches Ferment enthält.

II. Das die Aminopurine desamidirende Ferment der Schweineleber.

Zum Nachweis des desamidirenden Fermentes stellten wir zunächst unsere Versuche so an, dass wir das Guanin als solches oder in α-thymonucleinsaurem Natrium gebunden zu Leberbrei zugaben.

---

1) Jones, Ueber das Vorkommen der Guanase in der Rindermilz und ihr Fehlen in der Milz des Schweines. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 45. S. 84.

2) Schittenhelm, A., Der Nucleinstoffwechsel und seine Fermente bei Mensch und Thier. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 46. S. 354.

3) Schittenhelm, A. und Schmid, J., Ueber die Fermente des Nucleinstoffwechsels. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906. Bd. 50. S. 30.

4) Schittenhelm l. c. S. 368.

5) Schittenhelm, l. c. S. 368.

Digitized by Google

Versuch 2. Dieser Versuch sollte zunächst zeigen, ob in der Schweineleber freie Purinbasen vorkommen. 500 g Leberbrei wurden in siedendes Wasser eingetragen, stark natronalkalisch gemacht, nach kurzer Zeit mit Essigsäure schwach angesäuert und filtrirt. Diese Procedur wurde noch 2 Mal wiederholt. Die vereinigten Filtrate wurden mit der Kupferfällung auf Purinbasen untersucht.

Gefunden wurden Spuren von Guanin und Adenin; daneben war Xanthin und Hypoxanthin, zusammen 0,07 g vorhanden. Es sind also nur **sehr wenig freie Purinkörper in der Leber** zu finden.

Versuch 3. 500 g Leberbrei + 500 ccm Wasser + 0,5 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanius werden mit Toluol und Chloroform 7 Tage lang bei 37° unter Luftdurchleitung digerirt. Darnach wie Versuch 1 verarbeitet.

Gefunden wurden 0,41 g Guanin, 0,257 g Adeninpicrat vom S. P. 281°, 0,133 g Hypoxanthinpicrat und **0,133 g Xanthin.**

Die Analyse des Hypoxanthins und Xanthins geschah mit dem im nächsten Versuch gefundenen zusammen.

Versuch 4. 500 g Leberbrei + 10 g in 500 ccm Wasser gelösten α-thymonucleinsauren Natrium werden mit Toluol und Chloroform 7 Tage lang unter Luftdurchleitung bei 37° digerirt. Darnach wie Versuch 1 verarbeitet.

Gefunden wurden 0,53 g Guanin, 0,80 g Adeninpicrat vom S. P. 281°, 0,85 g Hypoxanthinpicrat in charakteristischer Krystallform, **0,11 g Xanthin.**

Das Hypoxanthinpicrat von Versuch 2 und 3 wurde ins Nitrat umgesetzt und aus diesem Hypoxanthin rein dargestellt.

0,123 g Substanz verbrauchten nach Kjeldahl 36,1 ccm Normalsalzsäure.

Verlangt für $C_5H_4N_4O_2$	Gefunden:
36,17 pCt. N	36,09 pCt. N

Die vereinigten Xanthine wurden über das Nitrat gereinigt und als reines Xanthin analysirt.

0,0974 g Substanz gaben 30,2 ccm N; T. = 18°; B. = 769 mm.

Verlangt für $C_5H_4N_4O_2$:	Gefunden:
36,84 pCt. N	36,29 pCt. N

Es waren also in beiden Versuchen Umsetzungen der Aminopurine vor sich gegangen und zwar am ausgiebigeren die Umsetzung des Adenins in Hypoxanthin, während die Umsetzung des Guanins in Xanthin zwar sicher vorhanden war, aber doch nur in kleinem Maass statt hatte.

Wir suchten nun alles, was die Fermentreation stören könnte, auszuschalten und den Versuch mehr den natürlichen Verhältnissen anzupassen, indem wir an Stelle der Zugabe von Purinkörpern die Wirkung beobachteten, welche auf die in dem Nucleoproteid der Leber selbst enthaltenen bei der Digestion ausgeübt wurde. Zunächst überzeugten wir uns, dass überhaupt eine solche statt hatte.

Versuch 5. 150 g Leberbrei wurden in 1 Liter 5proc. Schwefelsäure 5 Stunden lang über freier Flamme gekocht. Das Reactionsgemisch wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht, mit Essigsäure in der Hitze angesäuert und filtrirt. Der Eiweissniederschlag wurde noch zwei Mal in schwacher Natronlauge gelöst, gefällt und filtrirt. Aus den vereinigten Filtraten wurden die Purinbasen mit der Kupferfällung ausgefällt, der Niederschlag mit heisem Wasser genau gewaschen und mit Schwefelwasserstoff heiss unter Zugabe von etwas Schwefelsäure, um Guanin in Lösung zu halten, zerlegt. Die vom Schwefelkupfer abfiltrirte Flüssigkeit wurde zur Vertreibung des über-

Digitized by Google

schüssigen Schwefelwasserstoffs eingeengt. Darnach wurde die Kupferfällung genau so wiederholt, wieder mit Schwefelwasserstoff zerlegt und eingeengt. Diese Lösung wurde auf 200 ccm aufgefüllt. In 50 ccm wurde eine Kupferfällung gemacht und der Stickstoffgehalt derselben mittelst Kjeldahl ermittelt.

Verbraucht wurden 45 ccm Normalsalzsäure.

Es war also in 150 ccm frischer Schweineleber **0,252 g Purinbasenstickstoff** enthalten.

Versuch 6. 150 g Leberbrei + 500 ccm Wasser, welches während des Versuchs immer wieder ersetzt wurde, wurden mit Toluol und Chloroform 2 Tage unter Luftdurchleitung bei 37° gehalten. Darnach wurde das Versuchsobject genau so verarbeitet wie Versuch 4.

Von der auf 250 ccm aufgefüllten Endsölung wurden 50 ccm auf den Gehalt an Purinbasen untersucht.

Verbraucht wurden 15,55 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure.

Nach 2tägiger Autodigestion unter Luftdurchleitung war also nur mehr **0,109 g Purinbasenstickstoff** in 150 g Schweineleber enthalten.

Versuch 7. 150 g Leberbrei genau so angesetzt wie Versuch 5 und ebenso digerirt. Nur wurde der Versuch 6 Tage lang durchgeführt. Die Verarbeitung geschah ganz analog der von Versuch 4 und 5. Von der auf 300 ccm aufgefüllten Endlösung wurden 50 ccm auf den Gehalt an Purinbasen untersucht. Verbraucht wurden 7,6 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure.

Nach 6tägiger Autodigestion unter Luftdurchleitung war demnach nur noch **0,064 g Purinbasenstickstoff** in 150 g Schweineleber enthalten.

Versuch 8. 150 g Leberbrei genau so angesetzt wie Versuch 5 und 6. Der Versuch wurde 7 Tage lang durchgeführt. Die Verarbeitung geschah ganz analog der von Versuch 4—6.

Es konnten überhaupt **keine Purinbasen** mit der Kupferfällung mehr nachgewiesen werden.

Die Versuche verliefen so klar und eindeutig, dass gar kein Zweifel darüber bestehen kann, dass bei der Autodigestion unter Luftdurchleitung die in dem Lebernucleoproteid festgelegten Purinbasen durch die Nuclease freigemacht und sofort in statu nascendi weiter umgesetzt werden. Dabei bleiben sie nicht etwa als Oxypurine zurück, sondern diese werden sofort weiterumgesetzt, so dass das Resultat ein Verschwinden der Purinkörper aus der Reactionsflüssigkeit ist. Nachdem wir bereits gesehen haben, dass die Schweineleber eine wirksames uricolytisches Ferment besitzt, dürfte analog dem Verhalten anderer Organe der Weg der Umsetzung der Oxypurine in der Schweineleber über die Harnsäure führen, welche ihrerseits wieder in statu nascendi sofort der Einwirkung des uricolytischen Fermentes unterliegt. Immerhin muss man daran denken, ob nicht etwa die Oxypurine auch direkt, ohne den Weg über die Harnsäure zu machen, abgebaut werden. Nach allem, was wir jetzt über den Ablauf des Nucleinstoffwechsels wissen, ist dieser Weg jedoch wohl kaum anzunehmen.

Aus den Versuchen ging also klar und deutlich hervor, dass die der Schweineleber eigenen Aminopurine umgesetzt werden. Es war nun zunächst die Aufgabe, zu eruiren, welche Purinkörper der Schweineleber eigenthümlich sind und ob sich darunter Guanin befindet.

Digitized by Google

Versuch 9. 500 g frischer Leberbrei wurden mit 2 Liter 5 proc. Schwefelsäure durch 6stündiges Kochen am Rückflusskühler hydrolysirt. Darnach geschah die Isolirung und Trennung der Purinkörper wie gewöhnlich. Es wurden gefunden 0,75 g Guanin, 1,9 g Adeninpicrat (S. P. 281°), 0,32 g salzsaures Hypoxanthin und 0,11 g Xanthin.

Es war also, wie zu erwarten war, reichlich Guanin in dem Nucleoproteid der Schweineleber neben viel Adenin enthalten und damit ist eigentlich bereits der Beweis erbracht, dass in den Versuchen 5—7 beide Aminopurine in gleicher Weise umgesetzt wurden. Trotzdem unternahmen wir zur definitiven Klärung noch weitere Versuche.

Versuch 10. 500 g Leberbrei + 500 ccm Wasser werden mit Toluol und Chloroform bei 37° unter Luftdurchleitung 7 Tage lang der Autodigestion überlassen. Darnach wurde das Gemenge durch 6stündiges Kochen mit 5proc. Schwefelsäure aufgeschlossen und nach Entfernung des Eiweisses die Purinbasen mit der Kupferfällung isolirt; die letztere wurde zur Reinigung der Producte wiederholt. Die weitere Trennung der Basen geschah durch Combinirung der Methode von Krüger und Salomon und Krüger und Schittenhelm.

Es fanden sich 0,26 g Guanin, 0,18 g Adeninpicrat, **0,54 g Hypoxanthinpicrat und 0,36 g Xanthin.**

Versuch 11. 500 g Leberbrei genau wie Versuch 9 angesetzt und verarbeitet.

Es fanden sich 0,1 g Guanin, geringe Mengen Adeninpicrates, **0,23 g Hypoxanthinpicrat und 0,07 g Xanthin.**

Versuch 12. 500 g Leberbrei genau wie 9 und 10.

Es fanden sich 0,3 g Guanin, Spuren von Adenin, **0,2 g Hypoxanthin und 0,3 g Xanthin.**

Das Hypoxanthin von den Versuchen 10, 11 und 12 wurde in das Nitrat umgewandelt und als solches analysirt:

0,1231 g Substanz gaben 0,1239 g CO_2 und 0,0386 g H_2O.

Verlangt für $C_5H_4N_4O \cdot HNO_3 + H_2O$:	Gefunden:
27,64 pCt. C und 3,22 pCt. H.	27,45 pCt. C und 3,48 pCt. H.

Das Xanthin aus den Versuchen 9, 10 und 11 wurde über das Nitrat gereinigt und als freies Xanthin analysirt:

0,1356 g Substanz gaben 0,1943 g CO_2 und 0,0343 g H_2O.

0,134 g Substanz verbrauchten nach Kjeldahl 35,8 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure.

Verlangt für $C_5H_4N_4O_2$:	Gefunden:
39,47 pCt. C	39,34 pCt. C
2,63 pCt. H	2,81 pCt. H
36,84 pCt. N	36,54 pCt. N

Die Versuche hatten das erwartete Ergebniss. Es wurden neben einer starken Abnahme des Guanin und Adeningehaltes der Leber als Uebergangsproducte Hypoxanthin und Xanthin gefunden und damit unterliegt es keinem Zweifel mehr, dass die Schweineleber ein desamidirendes Ferment besitzt, welches beide Aminopurine in gleicher Weise in Oxypurine umzusetzen vermag. Allerdings geht dieser Vorgang je nach der Versuchsanordnung mehr oder weniger einseitig und intensiv vor sich und man muss aus den Versuchen die Lehre ziehen, dass, da die Fermente offenbar ziemlich empfindlich sind, die Vorgänge nicht oft und vielseitig genug geprüft werden können, ehe

Digitized by Google

sie als Facta genommen werden dürfen. Durch diese Versuche ist ferner erwiesen, dass offenbar der Einfluss der Fermente auf die in körpereigener Bindung vorhandenen Purinkörper ein intensiverer ist, als wenn dieselben frei oder als Nucleinsäure zugegeben werden.

Jedenfalls aber stimmt die Ansicht von Jones und Austrian nicht, dass eine gewisse Thierspecies einen charakteristischen Unterschied bietet in ihrer Vertheilung der Nucleinfermente auf die Organe und auch die immer wieder proclamirte Ansicht, als handle es sich um eine „Guanase“ und eine „Adenase“, also um zwei getrennte und ganz verschiedene Fermente, von denen das eine das Guanin, das andere das Adenin bearbeitet, ist durch die Versuche wieder stark ins Wanken gekommen. Genau so wie es sich bei der Kaninchenleber und bei der Schweineleber nur um Eigenarten der Versuchsanordnung handelt, wenn man das Guanin oder das Adenin wieder unangegriffen zurückerhält, so wird es auch bei der Hundeleber sein. Wir halten es nicht für nothwendig, besondere Versuche dafür anzusetzen, nachdem es für die Hundemilz[1]) bereits erwiesen ist, dass die Umsetzung der Aminopurine in Oxypurine in gleicher Weise in ihr vor sich geht. Es bestehen also wohl vielleicht quantitative Differenzen in Bezug auf die Wirksamkeit des desamidirenden Fermentes bei einzelnen Thierspecies, aber keineswegs einseitige Ausfallserscheinungen.

Im übrigen kann die Schweineleber nach vorstehenden Untersuchungen als ein Paradigma für den Ablauf des Nucleinstoffwechsels im thierischen Organismus gelten, welches in anschaulicher Weise zeigt, wie sich die einzelnen Fermente des Nucleinstoffwechsels, die Nuclease, die Purindesamidase, die Xanthinoxydase und das uricolytische Ferment in die Hände arbeiten. Man findet dasselbe Bild überall wieder, ob man nun die Leber des Rindes, des Kaninchens, des Schweines oder des Menschen zu den Versuchen verwendet.

---

1) Schittenhelm, A., Ueber die Harnsäurebildung und die Harnsäurezersetzung in den Auszügen der Rinderorgane. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 55. S. 151.

Digitized by Google

XXVII.

Aus der II. medicinischen Universitätsklinik Berlin.

Zur Stoffwechselpathologie der Gicht.

I. Mittheilung.

Der Harnsäuregehalt des Blutes bei purinfreier Kost.

Von

Theodor Brugsch und **Alfred Schittenhelm,**
klinischen Assistenten.

Seitdem Garrod (1848) einen erhöhten Harnsäuregehalt des Blutes, wenn auch noch zunächst mit Hilfe wenig zuverlässiger Methoden, beim Gichtiker gegenüber dem Gesunden gefunden hatte, galt dieser Befund als einer der wichtigsten in der ganzen Stoffwechselpathologie der Gicht. Schien er doch berufen, Licht über das Zustandekommen der Uratablagerung in den gichtischen Krankheitsherden zu verbreiten. Die Erhöhung des Harnsäurewerthes im Blute hat dann später G. Klemperer[1]) bestätigen können, der den Harnsäuregehalt des Blutes bei drei Gichtikern im Anfall zwischen 0,0067—0,0088—0,00915 für 100 ccm Blut fand, indessen die Ansicht Garrod's, dass die Harnsäure im Blute sich vor den Anfällen häufe, nach dem Anfallen sich vermindere, wurde durch exacte Analysen von Magnus Levy an 17 Gichtikern widerlegt. Letzterer fand in 34 Untersuchungen bei seinen Gichtikern (abgesehen von 2 mit Nierenaffection complicirten Fällen mit etwas stärker erhöhtem Harnsäuregehalt des Blutes) Harnsäurewerthe von 3—6 mg auf 100 ccm Blut, ganz unabhängig von der Periode des Anfalles oder des Intervalles. Es sei hier nicht des näheren auf Untersuchungen anderer Autoren (Salomon, Bence-Jones, Charcot, Haig, Duckworth u. a.) eingegangen, die gegenüber den Untersuchungen Magnus-Levys in den Hintergrund treten müssen, umsomehr als die letzteren in einwandsfreier Weise und an einem grösseren Versuchsmaterial von einer Hand ausgeführt worden sind; nur soviel sei noch über den Harnsäuregehalt des Blutes beim Gesunden gesagt, dass ein Theil der Autoren hier keine Harnsäure feststellen konnte, so z. B. G. Klemperer[1]),

---

1) Deutsche med. Wochenschr. 1895.

Digitized by Google

Jaksch[1]), während andere Autoren wie Garrod selbst, Abeles[2]), Petrèn[3]) geringe Harnsäuremengen im Blute des Gesunden fanden. Immerhin traten doch diese Werthe gegenüber den bei der Gicht gefundenen quantitativ zurück.

Die Thatsache des erhöhten Blut-Harnsäuregehalts hat in ihrer Bedeutung für die Gicht dadurch eine gewisse Einschränkung erfahren, als auch eine Reihe anderer Krankheiten mit einem vermehrten Harnsäuregehalt des Blutes einhergeht. Während z. B. Jaksch bei verschiedenen Nervenkrankheiten, bei Rheumatismus, Diabetes, Typhus keine Harnsäure im Blute findet, zeigen die Blutuntersuchungen bei Herzfehlern (uncompensirten), bei Nephritis fast immer, bei Pneumonie und schwerer Anämie stets Harnsäure im Blute. Magnus-Levy[4]) fand in 12 Fällen von Nephritis constant und bei Leukämie unter 5 Fällen 4mal Harnsäure im Blute.

Ohne weiter auf die gesammte Literatur über den Harnsäuregehalt des Blutes unter pathologischen Verhältnissen eingehen zu wollen, sei hervorgehoben, dass eine Klärung der zum Theil noch widerspruchsvollen Angaben, ferner aber die Einreihung der Befunde unter einen einheitlicheren Gesichtspunkt heute nur möglich ist, wenn man die neuesten Erfahrungen und Kenntnisse auf dem Gebiete des Purinstoffwechsels berücksichtigt und den Harnsäuregehalt des Blutes zunächst auf den „endogenen" Harnsäurestoffwechsel reducirt. Unsere Frage muss also lauten: Finden sich unter normalen Verhältnissen erheblichere endogene Harnsäurewerthe im Blute, zeigt ferner das Gichtikerblut auch im reinen endogenen Harnsäurestoffwechsel eine Erhöhung des Harnsäuregehaltes gegenüber dem gesunden resp. anderen Krankheiten? Können wir diese Frage im positiven Sinne beantworten, so haben wir neben diagnostisch werthvollen Anhaltspunkten vor allem bewiesen, dass die Gicht wirklich eine endogene Stoffwechselkrankheit ist.

Wie sehr die Berücksichtigung der Nahrung hinsichtlich des Gehaltes ihrer Purinkörper für die Alloxurkörper des Blutes von Nöthen ist, beweisen beispielsweise Versuche von Weintraud[5]) und Bloch[6]), in denen eine Harnsäurevermehrung im Blute nach dem Genuss von nucleinreichen Organen (Kalbsmilch) und Nucleinsäure festzustellen war.

Wir haben desshalb uns der Aufgabe unterzogen an einer grösseren Reihe von Gichtikern in ausgedehnteren Untersuchungen und unter Controle an Kranken bezw. Gesunden den **endogenen** Blutharnsäuregehalt festzustellen, wobei wir bemerken, dass manche dieser Gichtiker monatelang auf purinfreie Kost gesetzt wurden[7]), und dass wir unsere Be-

1) Ueber die klinische Bedeutung des Vorkommens von Harnsäure und Xanthinbasen im Blute, den Exsudaten und Transsudaten. Berlin 1891.

2) Wiener med. Jahrbücher. 1887. Bd. LXXXIII. S. 479.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 41. S. 265.

4) Virchow's Arch. Bd. CLII. S. 107. 1898.

5) Verein f. innere Medicin. 1. Juli 1895. Diskussionsbemerkung, Wien. klin. Rundschau. 1896. No. 1 u. 2.

6) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 83.

7) S. unsere späteren Mittheilungen.

Digitized by Google

funde zum Theil durch wiederholte Untersuchungen an jeweils denselben Gichtikern zu befestigen trachteten.

Bevor wir uns aber der Besprechung unserer Resultate zuwenden, halten wir es für nothwendig, zwei Punkte hier zu berühren, einmal die Frage, ob das Blut harnsäurezerstörende Fähigkeiten hat, i. e. also ein urikolytisches Ferment enthält, zweitens die Frage der Methodik der Harnsäurebestimmung im Blute. Hinsichtlich des ersten Punktes verweisen wir auf unsere zweite Mittheilung und nehmen hier nur vorweg, dass entgegen neueren Behauptungen dem Blut keine harnsäurezerstörenden Eigenschaften zukommen, wir uns also vor einer nachträglichen Zerstörung der Harnsäure extra corpus nicht zu fürchten brauchen und gleichzeitig auch a limine die Annahme zurückweisen können, als ob ein vermehrter Harnsäuregehalt des Blutes etwa auf einer verschlechterten Function seines urikolytischen Fermentes beruhe.

Was die Frage der Methodik der Harnsäurebestimmung im Blute anbelangt, so begegnet diese, was wir hier mit voller Schärfe hervorheben möchten, zahlreichen Schwierigkeiten und wenn Autoren in kühner Sicherheit angeben aus 100—150 ccm Blut 1—1,5 mg reine Harnsäure dargestellt zu haben, so müssen wir bekennen, dass wir mit gutem Gewissen derartige quantitative Analysen nicht zu leisten im Stande sind. Ist schon die Enteiweissung des Blutes durchaus Uebungssache, so ist es — namentlich bei kleinen Harnsäuremengen — oft schwierig, beim Eindampfen des die Harnsäure nach der Silber- oder Kupferfällung enthaltenden Filtrates einen von Eiweiss etc. freien Niederschlag zu erhalten. Hier ist es dann unbedingt nothwendig, das Eiweiss entweder durch Alkohol zu fällen, wie z. B. Magnus-Levy es gethan hat (dabei kann allerdings wieder Harnsäure ausfallen) oder ein zweites Mal, nachdem man den Niederschlag heiss mit Alkalilauge aufgekocht und dann von den Phosphaten abfiltrirt hat, mit der Silber- oder Kupfermethode zu fällen. Die Wägungsmethode, sicherer aber noch die Kjeldahlmethode giebt dann den quantitativen Aufschluss. Für den Harnsäurenachweis im Blute, oder besser den endogenen Harnsäurenachweis bei der Gicht, wo es sich nur um kleinste Harnsäuremengen handelt und wo bei der brüsken Anwendung der Kjeldahlmethode in Folge der ohne grosse Verluste oft schwer zu beseitigenden Verunreinigungen der eingedampften Harnsäurelösungen mit zum Theil auch stickstoffhaltigen (meist wohl eiweissartigen) Producten, die mit der Kupfer- oder Silberfällung mitgerissen worden sind, grobe Täuschungen nicht zu vermeiden sind, so dass es sogar zur Annahme von Harnsäure kommen kann, wo gar keine vorhanden war, empfiehlt es sich weit mehr mikroskopisch im eingeengten Filtrat die Harnsäure zu identifiziren und die Murexidprobe anzustellen. Es scheint uns nach unseren Untersuchungen weit wichtiger diese Untersuchungen anzustellen und dadurch den Beweis für wirklich vorhandene Harnsäure zu erbringen, als von vornherein den gesammten Niederschlag ohne Anstellung des Harnsäurenachweises quantitativ zu bestimmen, wie es bisher bei sehr vielen publicirten Werthen der Blutharnsäure geschehen zu sein scheint. Eine quantitative Bestimmung von nur wenigen Milligramm (etwa 1—3 mg) aus dem Blute ist

Digitized by Google

ohne grosse Fehler unmöglich. Erst wenn die Harnsäure in etwas reichlicheren Mengen (und dann meist auch reiner) ausfällt, ist die quantitative Verarbeitung nach vorheriger Identifizirung eines kleinen Theiles erlaubt, während man sonst den ganzen Rückstand des Filtrats zur Murexidprobe verwenden soll. Man erhält auch so genügend sichere Anhaltspunkte für die Menge der Blutharnsäure. Wir sind in unseren Untersuchungen diesem sicheren und einwandsfreien Verfahren gefolgt.

Für die Methodik der Blutharnsäuredarstellung kommen noch folgende Punkte in Frage. 1. Welches ist die beste Enteiweissungmethode? 2. Wieviel Harnsäure können wir aus dem Blute wiedergewinnen? 3. Welches ist die empfehlenswertheste Harnsäurefällungsmethode für das Blut?

Hinsichtlich des ersten Punktes haben wir eine grosse Reihe von Versuchen angestellt. Die Harnsäure ist nach unseren Versuchen im Blutserum enthalten und nicht in den Blutkörperchen. Zunächst hofften wir durch Dialyse die Harnsäure dem Blutserum bezw. dem Blute entziehen zu können. Auf diese Weise gelangten wir nicht zum Ziele; dann versuchten wir — und mit gutem Erfolge — folgendes Verfahren, um durch nicht zu grosse Eiweiss-Koagula die Harnsäureausbeute möglichst günstig zu gestalten. Das frisch aus der Vene entlassene Blut wurde mit Ammonoxalat (etwa 0,5 g auf 200 Blut) aufgefangen und durch Umrühren mit einem Glasstabe an der Gerinnung gehindert. Danach wurde das Blut centrifugirt, die klaren Sera abgetrennt, die Blutkörperchen mit physiologischer Kochsalzlösung, der etwas Ammonoxalat zugesetzt wurde, wiederholt gewaschen und Waschwasser mit dem Serum vereinigt. Dann beide enteiweisst. Im eiweissfreien Filtrat die Harnsäure bestimmt. Die Methode ist etwas umständlich, die Enteiweissung aber vereinfacht, erforderlich ist nur eine gute Centrifuge.

Die eigentliche Enteiweissung kann auf verschiedene Weise geschehen: entweder man trägt die gesammte Serum- resp. Blutmenge in eine kochende $^1/_2$proc. Monoalkaliphosphatlösung ein und engt das Filtrat auf dem Wasserbade stark ein, oder man giesst das Blut in eine siedende etwa 5 proc. NaCl-lösung die mit Essigsäure angesäuert wird und verdampft das Filtrat gleichfalls bis zu einem gewissen Grade. Schliesslich wandten wir auch die Enteiweissung des Blutes in der Form an, dass das Blut in eine heisse wässrige Kalilaugenlösung (etwa 2—5 proc.) langsam gegossen und dann über freier Flamme durch allmähliches Zuträufeln von Essigsäure coagulirt wurde. Dieses Verfahren empfiehlt sich besonders, wenn man grössere Mengen Blutes (mehrere Liter) zu enteiweissen hat.

Bestimmt man die Menge der dem Blute zugesetzten Harnsäure, so gelingt es meist nur ca. 80 pCt., im besten Falle 90—95 pCt. der zugesetzten Harnsäure wiederzufinden und zwar sind die Fehler um so grösser, je grösser und anderseits je kleiner relativ die dem Blute zugesetzte Harnsäuremenge ist. Die Ursache dafür, dass man nicht alle Harnsäure wiederfindet, liegt eben daran, dass bei der Coagulation rein mechanisch stets ein Theil der Harnsäure vom Eiweisscoagulum festgehalten wird, wovon man sich u. A. auch mikroskopisch durch Untersuchung

Digitized by Google

eines solchen Coagulums überzeugen kann (vorausgesetzt, dass man grössere Harnsäuremengen dem Blute zugesetzt hat). Eine günstige Ausbeute erzielt man aber nur dann, wenn man nach der ersten Coagulirung das coagulirte Eiweiss noch einmal in eine etwa 5 proc. Kalilaugenlösung einträgt und wie oben beschrieben verfährt. Das Filtrat dieser Fällung wird mit dem ersten vereinigt; oft ist es noch etwas von Blutfarbstoffen gefärbt, und dann wird unter Umständen eine zweite Umfällung der Harnsäure nothwendig. Im Ganzen möchten wir die letzte Methode (d. h. die zweimalige Auskochung des Blutes in wässriger KOH-Lösung und Coagulirung durch Essigsäure) am meisten für die quantitative Harnsäurebestimmung empfehlen.

Als Fällungsmethode der Harnsäure verwandten wir sowohl die Ludwig-Salkowski'sche wie die Krüger-Schmid'sche, welch letzterer wir aber namentlich für schwach eiweisshaltige Filtrate (wie es ja die enteiweissten Blutfiltrate zumeist immer noch sind) den Vorzug geben möchten, da durch die Krüger-Schmid'sche Methode die Harnsäure in noch Eiweisshaltigen Flüssigkeiten quantitativer gefällt zu werden scheint; nur empfiehlt es sich, zur Erzeugung des Kupfer-Harnsäureniederschlages bei kleinen Harnsäuremengen längere Zeit zu kochen (jedenfalls länger als 3 Minuten wie nach der Vorschrift).

Wenn wir nunmehr zur Darstellung unserer Resultate der endogenen Blutharnsäurebestimmung bei Gichtikern und Nichtgichtikern übergehen, so schicken wir, wie gesagt voraus, dass die Gichtiker wochen- ja monatelang purinfrei gehalten wurden, was aber bei den Nichtgichtikern in dieser ausgedehnten Weise nicht durchführbar, allerdings, wie wir noch sehen werden, auch nicht nöthig war.

I. Untersuchungen an Gichtikern.

1. D., acute Gicht, 42 jähriger Mann in gutem Ernährungszustande, seit mehreren Jahren gichtleidend. Seit 14 Tagen purinfrei gehalten. Auf der Höhe einer Gichtattaque Aderlass von 212 ccm Blut. Enteiweissung durch Eintragung in 10 fache Menge einer kochenden $^1/_2$ proc. KH_2PO_5-Lösung. Silberfällung. Wägung. Gefunden **8,82** mg Ü oder **0,004** pCt. Ü. Murexidprobe sehr stark.

2. T., acute Gicht, 40 jähriger sehr gut genährter Mann, seit 5 Jahren an Gicht leidend. Seit 4 Tagen auf der Höhe des Gichtanfalles seit gleicher Zeit purinfrei ernährt. Venaesectio: 260 ccm Blut. Enteiweissung durch Essigsäure-Kochsalzlösung. Silberfällung. Wägung gefunden **7,4** mg Ü oder **0,003** pCt. Ü. Murexidprobe stark.

3. Bl., Gicht im Intervall, Kräftiger gut genährter 40 jähriger Mann, seit mehreren Tagen purinfrei ernährt. Durch Venaesectio werden 250 ccm Blut mit Ammonoxalat aufgefangen. 75 ccm Blut dialysirt gegen physiologische NaCl-Lösung. Im Dialysat keine Harnsäure nachweisbar. Der Rest wird centrifugirt. Serum und Waschwasser enteiweisst. (Essigsäure-NaCl-Lösung). Silberfällung. Starke Murexidprobe, deutliche Ü-Krystalle mikroskopisch. Menge der Ü = **0,002—0,003 pCt.**

4. Derselbe Patient, 14 Tage später bei purinfreier Diät. Venae-

Digitized by Google

sectio 220. Das Blut in toto enteiweisst (NaCl-Essigsäurelösung). Silberfällung. Murexidprobe stark, 0,007 g Ü = **0,003** pCt.

5. Schultze, 61jähr. Silberarbeiter. Chronische Gicht mit Schwellungen im linken Kniegelenk nnd leichteren Beschwerden. Guter Ernährungszustand, seit 8 Tagen purinfrei gehalten. Venaesectio 220 ccm Blut. Das Oxalatserum nebst Waschwasser wird enteiweisst (NaCl-Essigsäurelösung). Silberfällung. Im Niederschlag **sehr starke** positive Murexidprobe.

6. Derselbe, 6 Wochen später, nachdem er die ganze Zeit auf purinfreier Kost gehalten worden war, erneute Venaesectio von 100 ccm. Enteiweissung des gesammten Blutes durch Kochen in NaCl-Essigsäurelösung. Kupferfällung. **Murexidprobe deutlich.**

7. Tiegel, chronische Gicht, 64jähriger Mann im leidlichen Ernährungszustande, seit ca. 4 Wochen purinfrei in der Nahrung gehalten. 130 ccm Venaesectio. Das Blut in toto enteiweisst (Essigsäure-NaCl-lösung). Silberfällung. Sehr starke **Murexidprobe.**

8. Derselbe, nachdem er etwa 16 Wochen lang auf purinfreie Diät gesetzt worden war, bekommt 50 g nucleinsaures Natrium (Böhringer) auf 5 Tage hintereinander vertheilt. Am zweiten Tage nach der letzten Nucleinsäure-Darreichung, zu einer Zeit, wo die Vermehrung der exogenen Harnsäure noch im Urin deutlich festzustellen ist, wird eine Venaesectio, 217 g Blut, gemacht. Das Blut wird durch 3 proc. H_2SO_4 nach 5 stündigem Kochen am Rückflusskühler aufgeschlossen und nach vorherigem Aufkochen bei alkalischer Reaction mit Essigsäure gefällt. Das Filtrat mit Silber gefällt. Im eingeengten Filtrat der mit H_2S versetzten Silberfällung fällt die Harnsäure nicht aus trotz mehrtägigen Stehens. Das eingedampfte Filtrat giebt sehr **starke Murexidprobe.** Alloxurbasen sind nicht nachzuweisen.

9. E., Mann von 49 Jahren mit Arthritis urica, einige Tag nach dem Anfalle, seit etwa 6 Tagen auf nucleinfreie Kost gestellt. Venaesectio: 75 ccm Blut; Oxalatserum enteiweisst durch NaCl-Essigsäurelösung. Silberfällung. Murexidprobe ?.

10. Derselbe, 8 Tage später, purinfreie Diät. Venaesectio 130 ccm. Blut in toto enteiweisst (NaCl-Essigsäurelösung). **Starke Murexidprobe.**

11. B., 53 jähriger Maler, Bleigicht, seit ca. 4 Wochen auf purinfreier Diät, ausserhalb des Anfalles Venaesectio von 180 ccm Blut. Das Oxalatserum wird durch NaCl-Essigsäurelösung enteiweisst. Kupferfällung. Im Niederschlag **sehr starke Murexidprobe.**

II. Untersuchung an Nichtgichtikern[1]).

12. 50 jährige Frau mit chronischer Arthritis deformans unter vorwiegender Betheiligung der peripheren Gelenke. Schlechter Ernährungszustand. Venaesectio: 200 ccm Blut. Oxalatserum durch NaCl-Essigsäure enteiweisst. Silberfällung. Keine Harnsäure.

13. 35 jähriger Mann, guter Ernährungszustand. Verdacht auf

1) Die Blutentnahme wurde stets vor der Hauptmahlzeit gemacht.

Digitized by Google

Nierensteine. Venaesectio 184 ccm Blut. In toto enteiweisst (NaCl-Essigsäure). Silberfällung. Keine Harnsäure.

14. Normaler kräftiger Mann von 30 Jahren. In 120 g Blut (in toto enteiweisst durch NaCl-Essigsäure). Kupferfällung. Keine Harnsäure.

15. 60 jährige Frau, chron. Arthritis deformans, mässiger Ernährungszustand. Venaesectio 180 g Blut. Oxalatserum enteiweisst durch NaCl-Essigsäure. Silberfällung. Keine Harnsäure.

16. 30 jährige Frau, Nephritis, urämische Krampfanfälle. Venaesectio 300. Im Oxalatserum reichlich Ü (= **0,004** pCt. im Gesammtblut.)

17. 55 jähriger Mann, chron. Arthritis deformans. 350 g Blut durch Venaesectio. In toto enteiweisst. Keine Ü (Silberfällung).

18. Urämie (schwerster Zustand), durch Venaesectio 300 ccm Blut, in toto enteiweisst durch Eintragen in KOH-Lösung und Ansäuerung mit Essigsäure. Das coagulirte Eiweiss wird noch einmal der gleichen Procedur unterworfen. Silberfällung. In 300 ccm Blut = 0,02684 g Ü = **0,009** pCt.

19. Derselbe (laktovegetabilische Diät), 4 Tage später, nachdem er sich bereits von seinem urämischen Anfall erholt hat und die Diurese in Gang gekommen ist, Venaesectio von 280 ccm Blut; Enteiweissung ebenso wie bei 18. Silberfällung. Es zeigt sich nur eine geringe Murexidprobe.

20. Normaler Mann, 22 Jahre. 210 ccm Blut. Enteiweissung in toto durch NaCl und Essigsäure. Silberfällung. Keine Harnsäure.

Ueberblicken wir unsere beiden Reihen, so tritt als markanter Gegensatz hervor, dass der Gichtiker trotz wochen- und monatelanger Purinfreiheit der Nahrung im Blute stets einen deutlich nachweisbaren Harnsäuregehalt besitzt. Die Voraussetzung hierfür ist die Untersuchung nicht zu kleiner Blutmengen; so wurde z. B. im Fall 9 bei der Verwendung von 75 ccm Blut bereits ein zweifelhafter Befund erhoben.

Der Gesunde bezw. der Nichtgichtiker in unserer zweiten Vergleichstabelle lässt nun — abgesehen von den Nephritikern — unter ganz gleichen Versuchsbedingungen **keine** endogene Harnsäure im Blute erkennen und damit ist allerdings zwischen Gichtikern und Nichtgichtikern im Hinblick auf den endogenen Harnsäurestoffwechsel ein fundamentaler Gegensatz geschaffen. **Die Gicht bedeutet eine Störung im endogenen Harnsäurestoffwechsel, denn der endogene Harnsäuregehalt des Blutes bei der Gicht ist gegenüber der Norm erhöht.**

Wir wollen hier nicht übergehen, dass bei der Pneumonie nach der Krise, ferner bei der Leukämie und bei allen mit starkem Zellkernzerfall einhergehenden Erkrankungen der endogene Blutharnsäurewerth ebenfalls erhöht sein kann, was in Parallele zur exogenen Blutharnsäurebildung gesetzt werden muss. Denn jeder anormale Nucleinzerfall im Körper bedeutet eine parenterale Zufuhr von Nucleinen und hat desshalb die gleiche Wirkung wie die exogene Zufuhr von Nucleinen, die, wie wir

Digitized by Google

ja schon aus den Versuchen von Weintraud und Bloch wissen, den Harnsäuregehalt des Blutes erhöhen. Anders verhält es sich aber mit der endogenen Harnsäure des Blutes bei der Nephritis, hier ist, besonders in der Urämie (das zeigt sehr schön Beobachtung 18 und 19) der Harnsäuregehalt des Blutes sehr erhöht, aber wechselnd je nach dem Functionszustand der Nieren, während bei der Gicht endogen der Blutharnsäuregehalt nicht über ein gewisses Maass hinausgeht. Derselbe hält sich in unseren Fällen ganz gleichmässig auf dem Niveau von etwa 0,003 pCt. Harnsäure, liegt also an der unteren Grenze der von Magnus-Levy für die gesammte endogene und exogene Blutharnsäure bei der Gicht gefundenen Werthe. Schon dieses Verhalten spricht gegen eine Retention durch die Nieren im gewöhnlichen Sinne, weil sonst bei der Gicht ein stetiges Anwachsen der Blutharnsäure die Folge sein müsste. Wir werden uns im Uebrigen in unseren folgenden Mittheilungen mit dieser Frage noch eingehend zu beschäftigen haben.

Auf einen Punkt möchten wir noch besonders hinweisen, weil er — soviel uns bekannt ist — bisher noch keine Würdigung erfahren hat: Wir bestimmen bekanntlich die Blutharnsäure im venösen Blute des Armes, während es doch sehr wahrscheinlich ist, dass sich der Harnsäuregehalt des arteriellen Blutes anders verhält, wie der des venösen. Um das zu belegen, sei nur daran erinnert, dass das Nierenarterienblut beim Gesunden harnsäurehaltig sein muss (sonst würden wir keine Harnsäure im Urin finden); hingegen fanden wir doch beim Gesunden im venösen Blute keine Harnsäure[1]). Es muss also hier — wenn man arterielles Blut der Niere mit dem venösen Blute vergleicht, ein Unterschied gegeben sein, der darin besteht, dass das arterielle nach Durchströmung gewisser Organe resp. Organsystemes seine Harnsäure verloren hat. Am Oberarme sind das hauptsächlich die Muskeln, denen bekanntlich ein sehr starkes urikolytisches Ferment zukommt; es ist also die plausibelste Erklärung die, dass die Harnsäure beim Gesunden durch die Muskulatur zerstört worden ist. Unsere Aufgabe muss es nun sein zu ergründen, wie sich die Verhältnisse beim Gichtiker gestalten. Ist die arterielle Harnsäurespannung erhöht und darum die venöse Spannung ebenfalls, oder ist erstere normal oder unternormal und nur das zwischengeschaltete urikolytische Ferment weniger functionirend? Die weiteren Untersuchungen sollen auch zu diesen Fragen Stellung nehmen.

---

1) Neuerdings haben Linser und Sick, Arch. f. klin. Med., 88. Bd., auch Blutuntersuchungen bei purinfrei ernährten gesunden Menschen angestellt und ausserordentlich kleine Mengen Harnsäure gefunden. Vereinzelt findet sich angegeben, dass die Murexidprobe positiv ausgefallen sei; nur diese Fälle erscheinen uns beweisend. Damit wäre der Beweis geliefert, dass u. U. auch einmal ein Gesunder Spuren endogener Harnsäure im Blute haben kann, was an den von uns ermittelten Thatsachen bezgl. des erhöhten endogenen Harnsäuregehaltes des Gichtikers nichts ändert.

Digitized by Google

XXVIII.

Aus der II. medicin. Klinik der Universität Berlin.

Zur Stoffwechselpathologie der Gicht.

II. Mittheilung.

Beziehungen zwischen Blut und Harnsäure.

Von

Theodor Brugsch und **Alfred Schittenhelm,**
klinischen Assistenten.

Es ist behauptet worden, dass zwischen Blut und Harnsäure insofern Beziehungen bestehen, als dem ersteren die Fähigkeit zukomme, die letztere zu zerstören. Nach den einen entsteht dabei aus der Harnsäure Oxalsäure[1]), nach den anderen Glykokoll[2]). Neuere Versuche[3]) haben zu der Ansicht geführt, dass dem Blute keine urikolytische Fähigkeit zukomme und dass dasselbe nur als Transportmittel, nicht als umsetzendes Organ der Harnsäure gegenüber in Frage kommt. Kionka und Frey[4]) beharren aber auf ihrem Standpunkt, dass in mit Harnsäure beschicktem Blute Glykokoll entstehe und die Frage musste daher erneut in Angriff genommen werden. Die Entscheidung ist von grosser Wichtigkeit für unsere Anschauungen über den Harnsäurestoffwechsel. Denn wenn dem Blute eine erheblichere urikolytische Fähigkeit zukäme, wie z. B. dem Muskel, der Leber oder gar der Niere, so wüchse unsere Unsicherheit gegenüber der Grösse des endogenen Harnsäureumsatzes noch viel mehr; es liesse sich ja garnicht übersehen, wie viel Harnsäure jeweils durch das Blut zerstört würde. Vor allem aber würde sich auch für die Er-

---

1) Klemperer und Tritzschler, Zeitschrift f. klin. Med. 1901. Bd. 44. S. 377.

2) Kionka und Frey, Zeitschrift f. exper. Path. und Ther. 1905. Bd. II. S. 1—45.

3) Abderhalden und Schittenhelm, Zeitschr. f. exper. Path. und Ther. 1905. Bd. II. S. 431. — Schittenhelm, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. 89. S. 266. — Schittenhelm, Natur und Wesen der Gicht. 1907. Urban und Schwarzenberg.

4) Kionka und Frey, Zeitschr. f. exper. Path. und Ther. 1906. Bd. 3. S. 597; Dies. zur Richtigstellung. Mediz. Klin. 1907. No. 18. S. 519.

Digitized by Google

klärung der Harnsäurebefunde im Blut, wie sie in der vorstehenden Abhandlung zusammengestellt sind, eine weitere Complication ergeben, indem durch das Vorkommen eines urikolytischen Fermentes im Blute die wichtige Frage zu entscheiden wäre, ob dasselbe bei gewissen Krankheitszuständen eine Schädigung erlitten hat.

Von diesen Gesichtspunkten aus halten wir eine endgültige Feststellung der Verhältnisse für dringend geboten. Da Kionka und Frey mit Hammelblut gearbeitet haben, so stellten auch wir zunächst unsere Versuche damit an. Es kam uns in erster Linie darauf an, zu eruiren, ob bei Zugabe von Harnsäure zu Blut die erstere in nachweisbarer Menge zum Verschwinden gebracht wird. Um die methodischen Fehlerquellen zu übersehen, haben wir zwei Controlversuche ausgeführt.

I. Controlversuch. 0,5 g Harnsäure wird in Wasser suspendirt und unter Erhitzen gerade soviel einer Lithiumoxydhydratlösung zugesetzt, bis dieselbe eben gelöst ist. Die abgekühlte Lösung wird in 500 ccm frisches Hammelblut gegossen und nun die Harnsäurebestimmung sofort in der früher angegebenen Weise durchgeführt, indem wir zur Fällung die Silbermethode benutzten. Wiedergefunden wurden 0,4 g Harnsäure. Der methodische Verlust betrug also 20 pCt.

II. Controlversuch genau wie I durchgeführt. Nur benutzten wir zur Fällung die Kupfermethode. Wiedergefunden wurden 0,45 g Harnsäure. Der methodische Verlust betrug also 10 pCt.

III. Hauptversuch. Derselbe wurde genau ebenso wie Versuch I und II angesetzt, mit Chloroform und Toluol versetzt und 4 Tage lang bei 37° Temperatur gehalten, wobei öfter durchgeschüttelt wurde. Danach wurde die Flüssigkeit, wie üblich, unter Anwendung der Kupfermethode auf Harnsäure verarbeitet. Wiedergefunden wurden 0,47 g Harnsäure. Der Verlust betrug also nur 6 pCt.

Das Resultat der Versuche ist ein so klares, wie es nur gewünscht werden kann. Im Hauptversuch, der die urikolytische Fähigkeit des Blutes erweisen sollte, wurde der höchste Werth an Harnsäure zurückerhalten. Es kann daher von einer Harnsäurezerstörung durch Hammelblut nicht die Rede sein.

Genau so wie die Hammelblutversuche verlaufen auch die Versuche mit menschlichem Blute.

IV. Controlversuch. Zu 0,2 g Harnsäure wird 100 g frisches Blut, aus der Armvene gewonnen, zugesetzt und das ganze sofort wie üblich, mit der Kupfermethode verarbeitet. Wiedergefunden 0,17 g Harnsäure. Demnach Verlust von 15 pCt.

V. Hauptversuch. Zu 0,2 g Harnsäure in der eben nöthigen Menge Normalnatronlauge, gelöst werden vom selben Menschen wie in Versuch IV 100 g Blut zugesetzt. Dazu etwas Thymol in Substanz und Toluol. Nach 2 tägigem Stehen im Brutschrank, wie üblich, mit der Kupfermethode verarbeitet. Wiedergewonnen 0,17 g Harnsäure. Demnach Verlust von 15 pCt.

Es hat sich also in diesen beiden Versuchen kein Anhaltspunkt dafür ergeben, das Vorhandensein eines wirksamen urikolytischen Fermentes im menschlichen Blute anzunehmen.

Auf Grund unserer negativen Versuche, welche sich ja mit früheren recht wohl decken, können wir also mit voller Schärfe betonen, dass das Blut keine urikolytischen Fähigkeiten besitzt, dass ihm vielmehr der Harnsäure gegenüber nur die Rolle eines Transportmittels zukommt.

Digitized by Google

Wenn nun Kionka und Frey in dem mit Harnsäure versetzten Blute nach einiger Zeit das Auftreten von Glykokoll beobachteten, so kann dieses unseres Erachtens sicherlich nicht aus der Harnsäure stammen. Es giebt ja noch andere naheliegendere Quellen für dasselbe, vor allem die Abspaltung aus den Serumeiweisskörpern, von denen ja das Serumglobulin 3,5 und das Fibrin 3,0 pCt. Glykokoll enthält[1]), durch autolytische oder hydrolytische (in Folge des Alkalizusatzes) Vorgänge. Sodann wäre die Frage zu ventiliren, ob nicht schon im frischen Blut sich eine geringe Menge Glykokoll findet. Kionka und Frey haben zwar den Versuch gemacht, diese Einwände durch einige Versuche von vornherein zu widerlegen. Dieselben sind aber so unbeweisend, dass sie der Wiederholung bedürfen. Wir erwähnen nur, dass sie zum Nachweis der urikolytischen Fähigkeit des Blutes 8 l Hammelblut verwandten und darin geringe Mengen Glykokoll fanden. Als Controlversuch aber verarbeiteten sie einmal 4 l und zweimal sogar nur 2 l mit negativem Erfolge.

Wenn schon nur derart geringe Mengen wie in diesem Falle gefunden werden, so darf selbstverständlich die Menge des Ausgangsmaterials nicht auf $^1/_2$ oder $^1/_4$ reducirt werden, wenn man eine Controle haben will. Denn je kleiner die vorhandenen Mengen Glykokoll, desto schwieriger und desto unsicherer wird ihr Nachweis. Wir suchten diesen Verhältnissen gerecht zu werden und setzten unsere Versuche vollkommen gleichartig an:

VI. Controlversuch. 15 g Harnsäure werden in Lithiumhydroxydlösung unter Vermeidung eines Ueberschusses gelöst und die Lösung mit Wasser auf 5 l aufgefüllt. Die Reaction ist danach eine schwach alkalische. Hierauf wurden 4,5 l frisches defibrinirtes Hammelblut zugesetzt und das ganze Gemisch 24 Stunden bei ca. 40° stehen gelassen. Danach wurde unter starker Verdünnung, unter Zugabe von Essigsäure enteiweisst und das Filtrat auf ca. 1 l eingeengt. Nun wurde nochmals filtrirt und das Filtrat mit Bleiacetat gefällt. Im Filtrat davon wurde das überschüssige Blei mit Schwefelwasserstoff entfernt und die vom ausgefallenen Schwefelblei abfiltrirte Flüssigkeit im Vacuum bei 45° auf ca. 500 ccm eingeengt. Sodann wurde, wie üblich, mit 5 g β-Naphtalinsulfochlorid geschüttelt.

Bei der weiteren Verarbeitung konnte eine geringe Menge eines Körpers isolirt werden mit dem Schmelzpunkt 211°. Es handelt sich also um β-Naphtalinsulfoamid.

VII. Controlversuch. Dieselbe Menge Lithiumoxydhydratlösung, welche zur Lösung der Harnsäure benöthigt wurde, wurde mit Essigsäure bis zur schwach alkalischen Reaction abgestumpft, auf 5 l mit Wasser aufgefüllt und mit 4,5 l frischen defibrinirten Hammelblutes versetzt. Das Gemisch blieb 24 Stunden bei 40° stehen und wurde dann genau wie Versuch VI verarbeitet.

Bei der weiteren Verarbeitung konnte ein Körper isolirt werden, welcher nach mehrmaligen Umkrystallisiren im Wasser unter Anwendung von Thierkohle schneeweiss war und seinem mikroskopischen Verhalten nach als rein und einheitlich angesehen werden konnte. Die Menge betrug 0,25 g. Mikroskopisch stellten sich die Krystalle als mehr oder weniger breite, lange, nadelförmige Gebilde dar mit dem Schmelzpunkt 154—155° (uncorr.). Die Stickstoffprobe war sehr stark positiv.

---

1) Vergl. Abderhalden, Lehrbuch der physiol. Chem. Berlin. 1907. S. 188 u. 189.

Digitized by Google

Die Analyse ergab folgende Werthe:

0,151 g Substanz gaben 0,2854 g CO_2 und 0,0566 g H_2O.

Gefunden: 51,54 pCt. C,
4,18 pCt. H.

VIII. Controlversuch. 4,5 l frisches defibrinirtes Hammelblut werden ohne jeden Zusatz sofort wie Versuch VI verarbeitet. Keine Reactionsproducte.

Bemerkenswerth ist vor allem das Resultat vom Controllversuch VII. In diesem konnten wir aus dem Blut ein β-Naphtalinsulfoproduct isoliren, welches zunächst auf Gruud seines Aussehens und seines Schmelzpunktes den Verdacht erweckte, β-Naphtalinsulfoglycin zu sein. Immerhin lag der Schmelzpunkt etwas zu niedrig und veränderte sich auch durch Umkrystallisiren nicht. Vermengung mit β-Naphtalinsulfoglycin hatte auf ihn keinen Einfluss. Die Analyse ergab einen wesentlich niedrigeren Kohlenstoffgehalt, als dem β-Naphtalinsulfoglycin entsprechen würde. Leider fehlte es uns an Material, um weitere Analysen machen zu können. Es konnte nur noch das Vorhandensein von Stickstoff constatirt werden. Um Glykokoll kann es sich, der Analyse nach, kaum handeln; ebensowenig stimmt dieselbe für das β-Naphtalinsulfoderivat einer anderen Aminosäure. Das Amid der β-Naphtalinsulfosäure kommt auch nicht in Betracht, da dafür der Schmelzpunkt und der Kohlenstoffgehalt zu niedrig ist. Wir können also zunächst nicht sagen, um welche Verbindung der β-Naphalinsulfosäure es sich handelt.

Kionka und Frey[1]) konnten aus mit Harnsäure beschicktem Hammelblut ebenfalls ein β-Naphtalinsulfoproduct isoliren, welches, genau wie das unserige, einen Schmelzpunkt von 154° (uncorr.) und ungefähr dieselbe Krystallform besass. Wegen der geringen Menge des Materials konnten sie keine Analyse beibringen. Aus den beiden Anhaltspunkten, Schmelzpunkt und Krystallform, schlossen sie aber, dass es sich um Glykokoll handelt. Wir möchten hier bemerken, dass die Krystallform für β-Naphtalinsulfoproducte der Aminosäuren und Peptide keinen höheren Schluss gestattet, weil dieselbe variiren kann und eventuell verschiedenen Producten gemeinsam ist. Ebensowenig ist der Schmelzpunkt etwas durchaus sicheres. Im Urin, wo man nun ungefähr weiss, mit welchen Körpern man zu thun hat, lässt sich ein Schluss rechtfertigen; im Blut aber, wo nichts sicheres bekannt ist, wo im Gegentheil, wie v. Bergmann[2]) und neuerdings auch Howell[3]) angeben, allerhand Verbindungen isolirt werden können, darf man ohne Analyse keine Behauptung aufstellen. Wir halten es also zum mindesten nicht für sicher, dass Kionka und Frey wirklich Glykokoll isolirten und halten andererseits unseren Befund insofern für wichtig, als unser Product, welches

1) Kionka und Frey, Beiträge zur Kenntniss der Gicht. Zeitschrift für exp. Path. u. Ther. 1906. Bd. III. S. 597.

2) G. v. Bergmann, Notiz über den Befund von Verbindungen im Blute, die mit β-Naphtalinsulfochlorid reagiren. Hofmeister's Beitr. 1904. Bd. VI. S. 40.

3) Howell, W. H., Die Gegenwart von Aminosäuren im Blut und Lymphe und die Bestimmung derselben nach der β-Naphtalinsulfochloridmethode. American. Journ. of Physiol. 1906. Bd. 17. S. 273--297.

Digitized by Google

ellen ist, aus Blut isolirt
ar. Damit aber verliert,
hätte, der Befund von

o mit Sicherheit Glykokoll
nicht gelungen, im Harn-
igt dies unsere früheren
nicht angegriffen wird
Einwirkung von Blut
entsteht. Wir zweifeln
en, wie vorne bereits aus-
dem Eiweiss abgespalten
und Frey als Glykokoll
wohl diesen Ursprung ge-

trolversuch VIII, welcher
inosäuren anzutreffen sind.
n zusammenfassen, dass
in irgend in Betracht
daher für die Harnsäure

Digitized by Google

XXIX.

Aus der königlichen Universitätskinderklinik in München.

Ueber hämolytische Substanzen der Milch.

Von

Professor Dr. **M. Pfaundler** und Privatdocent Dr. **E. Moro.**

Eine der bedeutsamsten und geistvollsten Thesen in Ehrlich's Seitenkettentheorie lautet dahin, „dass die Immunitätsreaction nur die Reproduction gewisser Vorgänge des normalen Stoffwechsels ist, und dass ihre anscheinend so wunderbare Zweckmässigkeit nichts Anderes darstellt, als das Wiederspiel uralter Protoplasmaweisheit" (1). Ehrlich hat hierbei insbesonders die intracellulären Stoffwechselvorgänge in ihren Hauptphasen der Assimilation und der Desassimilation im Auge. Die diesen Vorgängen dienenden Werkzeuge des normalen Zelllebens sind es, die der Immunisirungsvorgang gleichsam aus ihrer Bildungsstätte loslöst und dadurch der isolirten Untersuchung zugänglich macht. Solcher Werkzeuge lehrt uns nun die Ehrlich'sche Theorie verschiedene kennen: während der Verankerung gewisser Toxine (Zellsecrete) relativ einfach gebaute Seitenketten der Zellen dienen (Receptoren I. Ordnung), müssen in anderen Fällen, wo es sich nicht allein um die Fixation, sondern weiterhin um eine Gestalt und Gefüge betreffende Veränderung der fixirten Massen (etwa Eiweissstoffe) handelt, complicirter gebaute Seitenketten besonderer Art im Spiele sein. Diese complicirter gebauten Seitenketten müssen ausser dem Fangapparat nach Ehrlich und Morgenroth (2) noch einen anderen Complex enthalten, nämlich einen, der durch Fixation geeigneter Fermente Verdauungswirkungen auslösen kann (Receptoren III. Ordnung). Die Wirkung dieser Verankerung und Verdauung leistenden Seitenketten bezeichnet Ehrlich als die lysinartige. Zu den lysinartig wirkenden Seitenketten gehören jene, welche die Bakteriolyse und die Hämolyse vermitteln und müssen nach dem Gesagten auch jene gerechnet werden, deren Function es ist, Eiweissnährstoffe aus dem Blute an die sesshaften Körperzellen zu fixiren und sie weiterhin den Zellen einzuverleiben.

Wenn diese Auffassung Ehrlich's, die ungemein bestechend ist, zutrifft, dann dürfen wir die Bakteriolyse und die Hämolyse als prägnannte Specialfälle für ein verbreitetes biologisches Geschehen, insbesonders als Analoga eines Vorganges ansehen, der für das Thier- und Pflanzen-

Digitized by Google

leben fundamentale Bedeutung hat und der von den Physiologen als die interstitielle, protoplasmatische oder (nach Krukenberg) als die „celluläre Verdauung“ bezeichnet wird. Diese Analogie eröffnet zum erstenmale Aussichten, dem bisher fast völlig räthselhaften Wesen dieses Vorganges nachzuspüren. Wenn der vermeinte Vorgang in der That der Bakteriolyse und Hämolyse analog ist, wenn er also gleich diesen der Reihe der biolytischen Processe angehört, dann wird man ihn vielleicht zweckmässig als „Tropholyse“ bezeichnen. Ohne diesbezüglich irgend vorgreifen zu wollen, bedienen wir uns dieses Ausdruckes im Folgenden lediglich zu dem Zwecke, um kurz und prägnant den Vorgang zu bezeichnen, den wir im Auge haben.

Bei näherer Betrachtung findet man allerdings, dass die Analogie der genannten 3 Processe in Bezug auf die Wirkung nicht so ganz ausser Zweifel steht. Bei der Bakteriolyse und der Hämolyse tritt eine morphologische Einheit: die Bakterienzelle, die Blutzelle in Reaction; bei der Tropholyse muss es sich um eine chemische Einheit, das Nährstoffmolekül, handeln, das auch hinsichtlich seiner Masse einer ganz anderen Grössenordnung angehört. Aber auch die morphologische Einheit tritt nach Ehrlich's Lehre eben nur durch Vermittlung von Plasmamolekülen ihrer Substanz bezw. deren Seitenketten in Reaction mit dem lytischen Agens.

Bei der Bakteriolyse und der Hämolyse kommt es zunächst oder ausschliesslich zu einem Angriff auf die Bakterien-, bezw. Blutkörperchenhülle, das sogenannte Stroma, das im Wesentlichen aus Eiweissstoffen und aus lipoiden Stoffen zusammengesetzt, nach Pascucci „von unlöslichen, aber quellbaren Eiweissstoffen gebildet ist, die von einem Lecithin-Cholesteringemenge durchtränkt sind“.

Theoretisch könnte sonach die Undurchgängigkeit der Blutkörperchenhüllen für das eingeschlossene Hämoglobin bei der Hämolyse — wenn wir von rein mechanischen Läsionen absehen — insbesondere auf zweierlei Weise aufgehoben werden: durch Einwirkung auf die Proteinsubstanzen einerseits, durch Einwirkung auf die Lipoidsubstanzen anderseits, welche beiden Bestandtheile eben gemeinsam das semipermeable System des Blutkörperchenstromas aufbauen, m. a. W. durch einen proteolytischen und einen lipolytischen Vorgang (im weitesten Sinne des Wortes). Die Frage, welcher dieser beiden Gruppen von Vorgängen der vorbereitende Act bei der Hämolyse in jedem Einzelfalle zugehört, steht derzeit eben in lebhafter Diskussion. Gewisse Formen von (nichtspecifischer) Hämolyse — wie etwa die Saponinhämolyse — scheinen nach Overton (3), Pascucci (4) u. A. wohl lediglich durch Angriff auf die lipoiden Bestandtheile der Zellhüllen zustandezukommen; bei der eigentlichen Biohämolyse spricht die Specifität der Reaction nach bisher verbreiteten Vorstellungen, ferner die (übrigens in Abrede gestellte) Nichtablenkbarkeit des Lysins durch Cholesterin (Ransom) nach Ansicht mancher Autoren gegen einen rein lipolytischen Vorgang, während Bang und Forssman der Schwierigkeit durch Annahme artspecifischer Lipoidstoffe begegnen. Eine Entscheidung hierüber ist derzeit nicht möglich. Bemerkenswerth für unsere Frage ist immerhin der Umstand, dass lipo-

Digitized by Google

lytische Vorgänge einerseits und proteolytische anderseits offenbar auch bei der in Rede stehenden Assimilation von Nährstoffen durch die Zellen, bei der Tropholyse, in erster Linie in Betracht kommen müssen.

Uebrigens sei hier ausdrücklich bemerkt, dass wir nicht eine Kritik an der eingangs eingeführten These Ehrlich's zu üben beabsichtigen, sondern hier lediglich unter der vorläufigen Annahme, dass dieselbe richtig ist, einige ihrer nächsten Consequenzen auf einem uns besonders interessirenden Gebiete verfolgen.

Es könnte vielleicht gefragt werden, ob denn die Aufnahme der durch die Darmverdauung vorbereiteten Eiweissnährstoffe in die Gewebszellen überhaupt besondere Vorkehrungen im Sinne der vermeinten Tropholyse erfordert, ob nicht an eine unmittelbare Verschmelzung der Nährstoffeinheiten mit der Zellmasse, etwa nach Art der Vereinigung zweier Lehmklumpen gedacht werden könnte. Der heutige Stand unserer Kenntnisse über den cellulären Stoffimport schliesst aber eine solche Vorstellung unbedingt aus. Es kann als erwiesen gelten, dass jede Zelle eine besonders differencirte oberflächliche Plasmaschichte (Pfeffer's Plasmahaut) trägt, deren Imprägnation mit lipoiden Stoffen nur solche krystalloide Substanzen ohne weiteres durchtreten lässt, die mit der lipoiden Masse eine (feste) Lösung eingehen können (und daher keine Plasmolyse bewirken, Overton). Dies trifft für die wichtigsten Zellnährstoffe (mit Ausnahme des Wassers) nicht zu, insbesonders nicht für die Eiweissstoffe einschliesslich deren krystalloider Spaltungsproducte und es muss daher (wie auch aus vielen anderen Gründen) in der That angenommen werden, dass der Aufnahme dieser Stoffe ein besonderer Mechanismus dient, dessen wesentlichste Theilfunctionen — entsprechend dem Schema Ehrlich's — eine Fixation des Nährstoffs an der Zelle einerseits und eine durch fermentartige Stoffe bewirkte Umwandlung der Nährstoffe andererseits sind.

Der Mechanismus der Bakteriolyse und der Hämolyse wurde durch Ehrlich und seine Schüler aufgeklärt oder es wurde wenigstens durch diese Forscher ein Schema bekannt, mit dem sich die bisher vorliegenden gesicherten Thatsachen sehr befriedigend in Einklang bringen lassen und das sich in heuristischer Hinsicht als ausserordentlich fruchtbar erwiesen hat. Wenn nun die Tropholyse in der That den biolytischen Processen angehört, dann wird ihr Mechanismus jenem der Bakteriolyse und der Hämolyse wohl im Prinzipe gleichkommen. Sowie bei der Bakteriolyse und Hämolyse wird auch bei der Tropholyse als eigentlich wirksames Agens ein „Complement" fungiren (bakteriolytisches, hämolytisches, tropholytisches Complement) und so wie bei jenen beiden Vorgängen wird auch bei der Tropholyse die Wirkung dieses Complementes durch einen „Zwischenkörper" (bakteriolytischer, hämolytischer, tropholytischer Zwischenkörper) vermittelt werden. Den tropholytischen Zwischenkörper würden wir uns als Receptor, als Nährstofffänger an den Körperzellen sesshaft vorzustellen haben; seine Completirung würde durch Stoffe aus der Säftemasse oder aus der Zelle selbst (Zellsecrete?) erfolgen.

In gewisser Hinsicht weicht der hypothetische Vorgang der Tropholyse von jenem der Bakteriolyse und Hämolyse anscheinend gesetzmässig ab: bakteriolytisch

Digitized by Google

und hämolytisch sehen wir Körperflüssigkeiten, Lösungen wirken, während wir die Tropholyse ihrer physiologischen Bedeutung nach als eine normaler Weise im wesentlichen an die sesshaften Körperzellen gebundene Function und als einen an diesen selbst ablaufenden Vorgang betrachten müssen (celluläre Tropholyse). Doch ist dieser Unterschied nichts weniger als essentiell; denn nach Ehrlich haben wir ja auch die Bakteriolysine und Hämolysine der Körperflüssigkeiten als vormalige Zellbestandtheile, nämlich als frei gewordene Receptoren oder Seitenketten anzusprechen. Andererseits mag neben der cellulären Tropholyse in gewissen Umfange und unter gewissen Umständen auch eine humorale Tropholyse statthaben. Tropholyse, Bakteriolyse und Hämolyse müssen wohl nach Wesen und Mechanismus als verwandte, nach ihrer Bestimmung und Bedeutung für den Organismus aber als verschiedene Processe angesehen werden: während die Tropholyse die Ernährung der sesshaften Körperzellen vermitteln soll, sind Bakteriolyse und Hämolyse als Abwehrerscheinungen gegen das Eindringen protoplasmatischer Fremdkörper in den Organismus aufzufassen. Eben diese verschiedene Bestimmung offenbar ist es, der gemäss die tropholytischen Processe wohl vorwiegend cellulär, die Bakteriolyse sowie die Hämolyse aber humoral ablaufen. Nicht allein und selbstverständlich die erstere, sondern auch die beiden letzteren Formen der Biolyse sind in gewissem Maasse als natürliche Körperfunctionen anzusehen, das heisst, sie sind den Körperzellen bezw. den Körpersäften ohne jede besondere Vorbehandlung eigen. Die hämolytische und bakteriolytische Fähigkeit der Körpersäfte aber lässt sich — ihrem Charakter als Abwehrvorrichtung entsprechend — durch (parenterale) Einbringung der betreffenden Fremdkörper in den Organismus vermehren. Die reichliche Abstossung biolytisch wirkender Substanzen in die Gewebssäfte und damit das Zustandekommen einer besonders hohen Fähigkeit zur humoralen Biolyse ist insbesonders als Folge der direkten Einwirkung von protoplasmatischen Substanzen mit (fremdem) Art- oder wenigstens Individualcharakter bekannt. In Bezug auf Artcharakter indifferente Stoffe, wie etwa im Verdauungstrakte artindifferent[1]), neutral gewordene Eiweissnährstoffe, lösen in der Regel eine solche Abstossung lytisch wirkender Substanzen in die Gewebssäfte zweckmässiger Weise nicht aus; es bleibt ihre Verankerung und Biolyse daher unter physiologischen Verhältnissen im Wesentlichen auf die zu ernährenden Zellen beschränkt.

Dieses verschiedene Verhalten der sesshaften Körperzellen gegenüber artfremden und artindifferenten protoplasmatischen Stoffen ist wohl darauf zurückzuführen, dass jene Zellen grossentheils die Fähigkeit verloren haben, artfremde Plasmasubstanzen sich oder dem Zellstaate, dem sie angehören, nutzbar zu machen; der Verlust dieser Fähigkeit aber hängt vermuthlich mit einer Art zweckmässiger und ökonomischer Arbeitstheilung zusammen, die bei höher differencirten Lebewesen zwischen den Zellen des Verdauungstraktes einerseits und den im Körperinnern gelegenen Zellen anderseits getroffen ist (Hamburger). In einem sozial gegliederten Staate geht das Individuum vielfach in seinen specifischen, den sozialen Functionen und Verpflichtungen auf (Gurwitsch). Da die inneren Körperzellen unter physiologischen Bedingungen niemals mit körperfremdem Material in Berührung kommen, haben sich bei ihnen vorwiegend andere Fähigkeiten entwickelt, während die Armee der Verdauungszellen u. A. insbesonders dem fremden Artcharakter einverleibter plasmatischer Nahrungsstoffe zu Leibe rückt. Aber diese Arbeitstheilung ist auch bei den Säugethieren durchaus keine streng durchgeführte, absolute; vielmehr ist die Fähigkeit zur Assimilation gewisser artfremder protoplasmatischer Substanzen gewissen Zellen des Körperinnern anscheinend noch von dem polyvalenten Urzustande des auf sich allein

1) Dass die aus dem Darmbereiche resorbirten Eiweissstoffe in der Circulation bereits den Artcharakter des Genährten tragen, wird vielfach angenommen, obgleich es unerwiesen und nicht sehr wahrscheinlich ist.

Digitized by Google

angewiesenen einzelligen Wesens her erhalten geblieben. So vermag z. B. nach Friedenthal und Isaac (5) der Hund parenteral eingebrachtes artfremdes Nähreiweiss (Eiereiweiss) in ähnlicher Weise direkt zu verwerthen wie ein durch den Darm passirtes Eiweiss; bei anderen Säugerarten (z. B. bei der Ziege) sowie in Bezug auf andere Eiweissarten, [Bluteiweiss nach Hamburger und Sluka (6)] trifft dies nicht zu. Bei solchen Versuchen konnte nun festgestellt werden — was nach dem Gesagten zu erwarten stand — dass in dem Falle erhaltener Assimilationsfähigkeit (Hund: Eierweiss) Abstossung von Gegenkörpern in die Säftemassen in der Regel nicht (zum mindesten nicht nachweislich) statthat, während da, wo die Körperzellen sich als nicht mehr assimilationsfähig erweisen (Ziege: Eiereiweiss, verschiedene Säuger: artfremdes Bluteiweiss) — soferne überhaupt eine Verankerung an Körperzellen statthatt — solche Gegenkörper in den Säften auftreten[1]).

Dies und anderes wird unter folgender plausibler Annahme verständlich. Die Mehrbildung und die damit nach Ehrlich Hand in Hand gehende Abstossung von Receptoren erfolgt allgemein dann, wenn die Besetzung der vorhandenen Receptoren nicht zu dem gewünschten Ergebniss, das ist, zur richtigen Ernährung der Zelle geführt hat. Die Ursache einer solchen Störung kann überlegungsgemäss gelegen sein in der Natur der verankerten Substanz oder aber in anderen Umständen. Ersteres wird z. B. zutreffen, wenn die verankerte Substanz ein Toxin ist, aber auch dann, wenn die Substanz fremden Artcharakter trägt und die betreffende Zelle nicht befähigt ist, trotzdem die Assimilation zu bewerkstelligen. Letzteres trifft zu, wenn die Aufnahme der verankerten Nährstoffeinheit in den Plasmabestand der Zelle wegen mangelnder Completirung der Seitenkette ausbleibt, also etwa beim Fehlen oder unzureichendem Vorhandensein geeigneter Complemente. Diese letztere Ursache für die Abstossung von Receptoren scheint uns ein wichtiges Moment zu einer vorläufig allerdings völlig hypothetischen Erklärung wichtiger, insbesonders auf dem Gebiete der Pathologie gelegener Erscheinungen, worüber an anderem Orte Mittheilungen folgen sollen.

Den Ausgangspunkt für die vorliegenden und für weitere im Gange befindliche Untersuchungen waren uns nicht allgemeine ernährungsphysiologische Fragen, sondern die Frage der Säuglingsernährung im Besonderen. Das wichtigste Problem, das sich hier darbietet, ist die Minderwerthigkeit jeder unnatürlichen (künstlichen) Nahrung gegenüber der Muttermilch. Die Hauptursache für diese bezüglich des Menschen und anderer Säugerarten nicht mehr anzuzweifelnde Minderwerthigkeit ist unseres Erachtens nicht oder nicht ausschliesslich die quantitativ oder qualitativ abweichende Beschaffenheit jeder als Ersatz in Frage kommenden künstlichen Nahrungsform, insbesondere der Kuhmilch; vielmehr enthält die Muttermilch, wie der Eine von uns an anderem Orte (7) jüngst darzulegen versucht hat, anscheinend Stoffe besonderer Art, welche die Kuhmilch in einer für den menschlichen Säugling, die artfremde Milch überhaupt in einer dem jugendlichen Organismus nutzbaren Form nicht aufweist. Der fördernde Einfluss dieser Nutzstoffe kommt nach jenen Darlegungen nicht oder nicht so sehr bezüglich der Darmverdauung und Resorption der Nahrung zum Ausdruck, als vielmehr bezüglich der Vorgänge jenseits der Darmwand, bezüglich der Zellernährung,

1) Dass in diesen Fällen die Gegenkörper keine oder nur wenigstens keinen augenscheinlich biolytischen, sondern einen präcipitirenden, coagulirenden Effect haben und inwieferne dieser dennoch mit biolytischen Vorgängen Beziehungen haben dürfte, ist hier nicht näher zu erörtern.

Digitized by Google

der Assimilation, also bezüglich der eben unter dem Namen Tropholyse zusammengefassten Processe. Klinische Beobachtungen lassen betreffs der Qualität dieser Nutzstoffe nur ableiten, dass sie bei geringer Masse grosse Wirksamkeit entfalten und dass sie thermolabil, also in gewisser Hinsicht den Fermentstoffen ähnlich sind [Escherich (8)]. Weiter ist ihnen eigenthümlich, dass sie in wirksamer Form nur innerhalb der Species von einem Individuum auf das andere übertragbar sind. Eine nach alledem gerechtfertigte Fragestellung schien uns folgende: Ist die Ueberlegenheit der Muttermilch gegenüber artfremder Nahrung in der Säugethierreihe in dem Gehalt der Muttermilch an tropholytisch wirkenden Substanzen begründet, die dem Säugling nutzbar werden? Einen ersten Beitrag zur Beantwortung dieser Frage stellt die vorliegende Arbeit dar.

Ehe wir auf den experimentellen Theil übergehen, sei es uns gestattet einige Thatsachen anzuführen, die zumeist als feststehende zu erachten und direct oder in Hinsicht auf die muthmaassliche Verwandtschaft zwischen den verschiedenen Formen der Biolyse untereinander für unsere Frage von Bedeutung sind. Diese Thatsachen sind namentlich folgende:

I. Der Körper des neugeborenen Säugers ist relativ arm an (humoralen) Haptinen[1]).

II. Der Haptingehalt des Blutes steigt bei natürlicher Ernährung an und zwar anscheinend unabhängig vom Ernährungszustand als solchem; bei künstlicher Ernährung ist dies nicht oder nicht in gleichem Maasse der Fall.

III. Haptine treten aus dem mütterlichen Organismus in das Brustdrüsensekret, die Milch, über.

IV. Haptine der Muttermilch werden dem Kinde nutzbar — und zwar offenbar durch Uebergang in seinen Körperbestand.

Ad I. Der Haptinbestand beim neugeborenen Säuger ist ein geringer.

a) In Bezug auf bakteriolytische Haptine kommt dies klinisch in der bekannten Disposition des Neugeborenen zu septischen Krankheitsprocessen und in deren schwerem Verlaufe zum Ausdruck. Experimentell haben Halban und Landsteiner (9) nachgewiesen, dass das Serum des Neugeborenen viel weniger stark bakteriolytisch wirkt als das der Mutter.

b) Dieselben Autoren konnten denselben Befund in Bezug auf hämolytische Haptine erheben und zwar konnten sie zeigen, dass von den beiden Componenten des hämolytischen Systems sicher der Zwischenkörper, vielleicht auch das Complement im Blute des Neugeborenen in geringerer Concentration vorliegt, als in jenem des mütterlichen Organismus.

c) In Bezug auf Tropholysine liegt naturgemäss experimentelles

1) Der Ausdruck „Haptin" wird im Folgenden nach Ehrlich und Sachs angewandt als Sammelname für Complemente, Zwischenkörper und aus beiden zusammengesetzte Systeme (Sachs, Die Hämolysine. Wiesbaden 1902).

Digitized by Google

Material nicht vor. Dafür kennen wir eine Thatsache, aus der fast mit Sicherheit abgeleitet werden kann, dass der Mechanismus der cellulären Assimilation, den wir mit der cellulären Tropholyse identificiren, beim neugeborenen Säuger in irgend einer Hinsicht insufficient, einer Unterstützung bedürftig ist: es ist die für die ganze Säugerreihe gesetzmässige Institution einer zwischen intrauterines und selbstständiges extrauterines Dasein eingeschalteten Periode der „extrauterinen Abhängigkeit" [Hamburger (10)]. Diese Abhängigkeit betrifft vorwiegend — wenn nicht ausschliesslich — die Ernährungsfunctionen. Die ökonomisch arbeitende Natur lässt sich im mütterlichen Organismus bei den Säugern ein eigenes Organ differenziren, das offenkundig die Aufgabe hat, ein diese Functionen im kindlichen Körper unterstützendes Sekret zu liefern und zwar fördert die Muttermilch, wie wir heute wissen, nicht so sehr oder wenigstens nicht ausschliesslich die Darmverdauung, sondern die celluläre Verdauung. Eine solche Fürsorge hätte nicht statt, wenn das Neugeborene vom ersten Lebenstage an in Bezug auf die Ernährungsfunction gleicher Weise selbstständig leistungsfähig wäre, wie in Bezug auf Athmung, Kreislauf, Nierenarbeit etc.[1])

Die Periode der extrauterinen Abhängigkeit ist bei verschiedenen Säugerarten von verschiedener Dauer. Es scheinen bemerkenswerthe Beziehungen zwischen Dauer der extrauterinen Abhängigkeit einerseits, actuellem und latentem Haptinbestand des Körpers bei den verschiedenen Säugerarten anderseits vorzuliegen.

Ad II. Der Haptinbestand des kindlichen Organismus (wohl auch die Fähigkeit zur Production von Haptinen) steigt durch die natürliche Ernährung an.

a) In Bezug auf die bakteriolytischen Haptine weist darauf die immer wiederkehrende Beobachtung hin, dass sich das Brustkind ceteris paribus septischen Processen gegenüber als viel widerstandsfähiger erweist, wie das Flaschenkind. Experimentell hat der Eine von uns (11) den Anstieg der „baktericiden Kraft" des Blutserums während der Brusternährung erwiesen. Dieser Anstieg scheint in weiten Grenzen unabhängig vom Ernährungszustand als solchem zu erfolgen.

b) In Bezug auf hämolytische Haptine (Complemente) liegt der Befund vor, dass der hämolytische Wirkungswerth des Serums bei Brustkindern bald jenen des mütterlichen Placentarserums erreicht.

c) In Bezug auf die tropholytischen Haptine sind wir auf die Beurtheilung des Ernährungserfolges angewiesen. Dass sich dieser bei natürlicher Ernährung unter sonst gleichen Bedingungen fast ausnahmslos wesentlich günstiger gestaltet als bei künstlicher Ernährung, weiss jeder Arzt und jeder Züchter. Doch beweist dies an sich noch nichts für die vorliegende Frage, da man für den günstigen Erfolg der natürlichen Ernährung die besondere Qualität, die Darmverdaulichkeit der Nährstoffe

1) Der Umstand, dass bei so manchen menschlichen Säuglingen und bei gewissen Säugethierarten eine Brusternährung vom 1. Lebenstage an ohne nachweislichen Schaden, vielleicht überhaupt schadlos, entbehrt werden kann, vermag diese These nicht zu erschüttern. (Vergl. hierüber Pfaundler, a. a. O.)

Digitized by Google

oder die Anpassung des Nährstoffgemenges in der Muttermilch an die besonderen Bedürfnisse des kindlichen Körpers in jeder Altersstufe und und bei jeder Spezies verantwortlich machen könnte. Besonderer Werth muss daher auf die Beobachtung gelegt werden, dass im sogenannten Allaitement mixte eine höchst augenfällige Förderung der Ernährungsfunctionen vielfach erreicht werden kann durch eine ganz geringe Zugabe von Muttermilch zur künstlichen Nahrung, eine Zugabe, deren Nährstoffgehalt so gering ist, dass er als solcher für den günstigen Effect kaum in Betracht kommen kann. Einschlägige Beobachtungen haben Escherich seiner Zeit die bekannte These von der fermentartigen Wirksamkeit der Muttermilch äussern lassen (8) und wir selbst konnten uns davon überzeugen, dass in ganz analoger Weise wie bei menschlichen Säuglingen auch bei jugendlichen Versuchsthieren die Zufütterung geringer Mengen natürlicher Nahrung einen ausser Verhältniss zur Masse der arteigenen Nährstoffe stehenden Effect hat.

Ad III. Haptine treten aus dem mütterlichen Organismus in die Milch über.

Diese Thatsache ist experimentell erwiesen bezüglich Antitoxinen gegen Abrin-, Robin- und Ricinvergiftung (Ehrlich), gegen das Gift der Diphtherie, des Tetanus, des Schweinerothlaufes, der Pyocyaneusseptikämie (Ehrlich und Brieger, Wassermann, Cohn, Salomonson und Madsen, Römer, Ransom, Charrin und Gley), bezüglich Bakterienagglutininen bei Typhus, Cholera, Coli- und Proteusseptikämie (Widal und Sicard, Remlinger, Stäubli, R. Kraus, Rodella, etc.), bezüglich Hämagglutininen gegen Hundeblut (R. Kraus), gegen Kaninchenblut (Schenk), bezüglich Isohämagglutininen gegen Menschenblut (Langer, Schenk), bezüglich Antibakteriohämolysinen (Schenk), Antifermenten (Antilab, Morgenroth), und Alexinen.

Ad IV. Haptine der Muttermilch können dem Kinde nutzbar werden und zwar, wie allgemein angenommen wird, durch Uebergang in dessen Körperbestand.

Den klassischen Beleg dafür bilden die bekannten Ehrlich'schen Ammenvertauschungsversuche (Uebergang von Abrin-, Robin-, Ricin-Antitoxinen bei der weissen Maus). Die Thatsache steht weiter fest bezüglich der Diphtherie- und Tetanus-Antitoxine (Römer, Ransom), der Typhusagglutinine (Widal und Sicard, Stäubli) und der Antivibriohämolysine (Schenk).

Die Uebertragung einer specifischen Immunität durch Milch ist stets nur innerhalb der Species beobachtet worden. Versuche durch artfremde Milch oder andere artfremde Nahrung eine Immunität zu übertragen sind stets negativ verlaufen.

Ein abweichendes Verhalten bietet das neugeborene Meerschweinchen dar (Uffenheimer). Ferner ist es möglich eine Mutterthieren durch parenterale Einverleibung von artfremdem Antitoxin passiv verliehene Immunität, bezw. Giftfestigkeit, auf dem Wege der Säugung ihren Jungen zu vermitteln (Mensch, Rind, Schaf, nach Römer, Salge). Ob es sich hier um die Uebertragung von artfremden oder arteigenen Antikörpern handelt, ist unentschieden.

Unsere Fragestellung (s. Seite 456) würde logisch zunächst den

Digitized by Google

Nachweis der hypothetischen Tropholysine in der Milch, weiterhin positiven Falles die etappenweise Verfolgung des Ueberganges dieser Substanz in den kindlichen Organismus fordern. Diesen directen Weg konnten wir aber aus technischen Gründen vorläufig nicht betreten, sondern wir mussten einen indirecten Weg wählen.

Wir haben nämlich nach biolytischen Wirkungen leicht nachweisbarer Art in der Milch gefahndet, um so einen vorläufigen Anhaltspunkt für die Anwesenheit biolytischer Stoffe überhaupt zu gewinnen. Der Gehalt an den bisher näher studirten biolytischen Stoffen, nämlich an Bakteriolysinen und Hämolysinen in Körperflüssigkeiten verschiedener Provenienz wurde zumeist parallel gefunden; was aber die insbesonders in Betracht kommenden biolytischen Complemente anbetrifft, so werden dieselben von mancher Seite überhaupt noch als einheitliche Substanzen erachtet, die verschiedene Wirkungen nicht ihrer differenten Natur zufolge, sondern nur zufolge Verschiedenheit des Angriffsobjectes oder Zwischenkörpers entfalten. Solche Ueberlegungen liessen uns an Experimente über hämolytische Wirkung frischer roher Milch herantreten. Die Aussichten, eine solche Wirkung nachweisen zu können, mussten von vorneherein wohl sehr niedrig eingeschätzt werden, da nicht allein der Eine von uns (12) schon im Jahre 1901 natürliche Hämolysine in der Frauenmilch und Kuhmilch völlig vermisst hatte, sondern sogar nach Vorbehandlung von Kaninchen und Ziegen mit Hunde-, bezw. Hammelblut künstliche Hämolysine von R. Kraus (13) in der Milch jener Thiere nicht hatten nachgewiesen werden können.

In der That ergaben die ersten einschlägigen Versuche wieder ein völlig negatives Ergebnis. Wir orientirten uns zunächst über den Grad der Wirksamkeit der natürlichen Hämolysine im Blutserum von Rindern und von erwachsenen Menschen gegenüber Erythrocyten-Aufschwemmungen verschiedener Provenienz.

Vorversuchssreihe I.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er.[1]) + 0,015 ccm Rinderserum: eben complete Hämolyse.[2])

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,2—0,25 ccm Menschenserum: eben complete Hämolyse.

c) 0,5 ccm Kaninchen-Er. + 0,15 ccm Menschenserum: eben complete Hämolyse.

Hiernach wählten wir für den Nachweis der hämolytischen Wirkung von Milcharten gleichfalls Meerschweinchen- und Kaninchenblutkörperchen in gleicher Menge und in folgender Versuchsanordnung:

Versuchsreihe I.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm Kuhmilch: keine Hämolyse.

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 5,0 ccm Kuhmilch: keine Hämolyse.

---

1) Er. = Erythrocyten (10 proc. Aufschwemmung).

2) Das Ergebnis der Probe wurde in diesen und allen weiteren Versuchen wie gebräuchlich nach zweistündigem Aufenthalte im Brutofen festgestellt.

Digitized by Google

c) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

d) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 5,0 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

e—h) Dieselben Versuche mit Kaninchen-Erythrocyten gleichfalls durchwegs negativ.

Somit wirkt die Milch an sich auch in mehrfach höherer Concentration unter den für Hämolyse durch entsprechendes Serum günstigen Bedingungen nicht hämolytisch. Gegentheilige Angaben von Cattaneo konnte Frey[1]) auf Versuchsfehler zurückführen. Es fehlen der Milch also entweder die zur Hämolyse dienenden Haptine, das ist Zwischenkörper oder Complement jeder für sich oder beide gleichzeitig oder aber es liegen in der Milch besondere Bedingungen vor, die trotz Anwesenheit jener Stoffe in wirksamer Form das Eintreten der Hämolyse verhindern.

Unsere Aufgabe zerfiel demnach in die gesonderte Prüfung der Milch auf hämolytische Zwischenkörper und auf hämolytische Complemente. Wir hatten endlich den Einfluss des Mediums Milch als solchen auf den hämolytischen Process zu studiren.

Die Prüfung auf natürliche hämolytische Zwischenkörper in der Milch nahmen wir folgendermassen vor: inactives Rinderserum enthält natürliche Zwischenkörper, welche die Hämolyse von Meerschweinchen-Erythrocyten durch Meerschweinchenserum vermitteln:

Vorversuchsreihe II.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er.-α + 0,5 ccm inactives Rinderserum + 0,25 ccm actives Meerschweinchenserum-α: fast complete Hämolyse.

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er.-β + 0,1 ccm inactives Rinderserum + 0,05 ccm actives Meerschweinchenserum-β: sehr deutliche Hämolyse.

c) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er.-β + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 0,03 ccm actives Meerschweinchenserum-β: deutliche Hämolyse.

Wenn die Kuhmilch einen hämolytischen Zwischenkörper enthielte, so müssten wohl solche Versuche in ähnlicher Weise bei Verwendung von Kuhmilch anstelle des inactiven Rinderserums gelingen.

Versuchsreihe II.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er.-α + 0,5 ccm Kuhmilch, roh + 0,25 ccm actives Meerschweinchenserum-α: keine Hämolyse.

Der Ausfall des Versuches ist selbstverständlich ein gleich negativer, wenn die Milch (sowie das Serum in den Vorversuchen II) vorher inactivirt wurde.

b) 0,2 ccm Meerschweinchen-Er.-γ + 0,1 ccm Kuhmilch, roh + 0,03 ccm actives Meerschweinchenserum-γ: keine Hämolyse.

Später gemachten Erfahrungen zufolge wurden diese Versuche mit berkelfeldfiltrirter Centrifugenmagermilch (Kuh) wiederholt, um eine allfällige hemmende Wirkung nativer Milch auf die Hämolyse thunlichst auszuschliessen.

---

1) Die bezügliche Publication aus unserer Klinik soll demnächst erscheinen.

Digitized by Google

c) 0,2 ccm Meerschweinchen-Er.-γ + 0,1 ccm filtrirter Magermilch (Kuh), roh + 0,01 ccm bis 0,03 ccm Meerschweinchenserum-γ: keine Hämolyse.

Controle: 0,2 ccm Meerschweinchen-Er.-γ + 0,1 ccm inactives Rinderserum + 0,03 ccm Meerschweinchenserum-γ: deutliche Hämolyse.

Somit scheint der Nachweis erbracht, dass die Kuhmilch natürliche hämolytische Zwischenkörper nicht enthält. Aus den oben erwähnten Untersuchungen von R. Kraus geht hervor, dass auch künstliche hämolytische Zwischenkörper aus dem Blute nicht in die Milch übertreten.[1])

Um weiterhin auf hämolytisch wirkende Complemente in der Milch prüfen zu können, mussten wir sonach geeignete Zwischenkörper der Milch zusetzen. Wir verwendeten als solchen Zusatz a) natürliche und b) künstliche Lysine.

A. Versuche mit natürlichen Lysinen.

In den folgenden Versuchen liessen wir den natürlichen Zwischenkörper vor dem Zusatze des Complementes stets eine halbe Stunde lang auf die Erythrocyten einwirken.

Versuchsreihe III.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm inactives Rinderserum + 0,25 ccm Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm inactives Rinderserum + 0,5 ccm Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

Der Umstand, dass unter den angegebenen Bedingungen eine Hämolyse ausblieb, musste nicht unbedingt auf das Fehlen von hämolytisch wirkenden Complementen in der Kuhmilch bezogen werden, vielmehr konnte es sich nach bekannten Analogien[2]) auch um ein Phänomen der Ablenkung vorhandener Complemente auf einen Ueberschuss an Zwischenkörpern handeln. Deshalb wählten wir in den folgenden Versuchen relativ kleinere Mengen von Zwischenkörpern.

c) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm inactives Rinderserum + 5,0 ccm Kuhmilch, roh: deutliche Hämolyse.

d) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 0,5 ccm Kuhmilch, roh: deutliche Hämolyse.

Controle: 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 0,5 ccm Kuhmilch, gekocht:[3]) keine Hämolyse.

---

1) R. Kraus hatte nämlich zeigen können, dass die Milch einer mit Hammelblut vorbehandelten Ziege eine Hammelbluthämolyse durch normales (keine Hammelblutkörperchen enthaltendes) Ziegenserum nicht vermittelt. Auf eine allfällige Hämolysenhemmung durch die Milch ist hierbei allerdings nicht Rücksicht genommen worden.

2) z. B. in folgendem Versuche:

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 1,0 ccm inactives Rinderserum + 0,05 ccm Rinderserum: complete Hämolyse nach 2 Stunden.

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 0,05 ccm Rinderserum: complete Hämolyse nach einigen Minuten.

3) Bis zu einmaligem Aufwallen.

Digitized by Google

Durch diese Versuche ist zum ersten Male die Anwesenheit hämolytischer Complemente in Milch erwiesen.

Der hämolytische Effect äussert sich bei Verwendung von Milch zunächst in einer Verminderung bezw. dem Verschwinden des Blutkörperchenrestes und in einer mehr weniger intensiven Rosafärbung des Milchserumgemenges. Dass dieses Verhalten nicht etwa auf eine mechanische Wirkung, nämlich auf die Erhaltung der ursprünglichen Blutkörperchenemulsion durch besondere physikalische Eigenschaften der Kuhmilch zu beziehen ist, geht aus dem Umstande hervor, dass eine noch so energische Ausschleuderung der Proben mittels der elektrischen Centrifuge (10 000 Umdrehungen pro Minute) sowie tagelanges Stehen derselben in der Kälte eine Entfärbung der Milch in den positiven Proben nicht bedingte.

Ueber die Hämolyse durch Complemente der Milch wurden quantitative Bestimmungen in grosser Zahl angestellt und zwar derart, dass ceteris paribus die Masse des noch ungelösten Blutkörperchenrestes ermittelt wurde. Das von uns hierzu benützte Verfahren ist an anderem Orte (14) ausführlich beschrieben[1]). Erwähnt sei hier aus dem Ergebnisse dieser Bestimmungen, dass der Complementgehalt der Kuhmilch in Proben verschiedener Provenienz wechselnd befunden wurde. Als Maass für den Complementgehalt der in der Versuchsreihe III angewandten Milch bemerken wir, dass der Blutkörperchenrest betragen hat bei

IIId) 0,1 + 0,05 ccm gegen 0,1 + 0,8 ccm in der Controle [Deutung dieser Bezeichnungsweise siehe bei Moro (14)].

In anderen Proben begegneten wir gelegentlich, wenngleich selten, bei gleicher Versuchsanordnung sogar completer oder fast completer Hämolyse. Die Hämolyse ist eine sehr geringe, wenn das sensibilisirende Serum die Blutkörperchen stark agglutinirt. Es bedarf wohl kaum des Hinweises, dass auf die Vermeidung von Hypotonien, durch die eine Hämolyse anderer Art hätte zu Stande kommen können, mit aller Sorgfalt geachtet wurde.

Die analogen Versuche wurden nun mit Frauenmilch aufgenommen.

Vorversuchsreihe IV.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 0,1 ccm Menschenserum: complete Hämolyse.

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,2 ccm bis 0,25 ccm Menschenserum: eben complete Hämolyse.

Demzufolge eignet sich das natürliche Lysin des Rinderserums als Zwischenkörper für die Completirung mit Menschenserum bei der Hämolyse von Meerschweinchen-Erythrocyten. Wenn die Frauenmilch ein dem Menschenserum analoges hämolytisches Complement enthält, so ist a priori auch hier Hämolyse durch Vermittlung inactiven Rinderserums zu erwarten.

1) Dasselbe ist auf Milch-Hämolysen nur anwendbar, wenn die Rahmschicht keine Rothfärbung durch Einschluss von erhaltenen Erythrocyten aufweist. Die Rothfärbung ist den mit roher Milch und Serum versetzten Proben eigenthümlich (Beobachtung von Dr. Mathieu an der Klinik).

Digitized by Google

Versuchsreihe IV.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 0,5 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 2,0 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

Der negative Ausfall veranlasste uns den Versuch mit Kaninchenblutkörperchen zu wiederholen, da nach Ib) und c) die letzteren als empfindlichere Reagentien auf Complemente aus menschlichen Körperflüssigkeiten angesehen werden müssen.

c) 0,5 ccm Kaninchen-Er. + 0,25 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

d) e) und f) Dasselbe negative Resultat wurde bei Verwendung von grösseren Mengen Frauenmilch und kleineren Mengen inactiven Menschenserums erhalten.

Somit konnten wir mit der gewählten Versuchsanordnung in auffallendem Gegensatze zur Kuhmilch in der Frauenmilch hämolytische Complemente nicht nachweisen. Wie schon angedeutet, kann dadurch noch keineswegs das Vorhandensein solcher Complemente in der Frauenmilch als ausgeschlossen erachtet werden, sondern ist in erster Linie die schon oben erwähnte Möglichkeit hemmender Einflüsse zu erwägen, die in der Frauenmilch zufolge ihrer abweichenden physikalischen oder chemischen Zusammensetzung in stärkerem Maasse wirksam sein können als in der Kuhmilch. Dass Frauenmilch thatsächlich Hämolyse zu hemmen vermag, geht aus folgenden Versuchen hervor:

Versuchsreihe V.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,15 ccm inactives Menschenserum + 5,0 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse nach 2 Stunden; auf Zusatz von 0,5 ccm Menschenserum: incomplete Hämolyse nach 2 Stunden.

Controle: 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,15 ccm inactives Menschenserum + 5,0 ccm NaCl-Lösung; nach 2 Stunden Zusatz von 0,5 ccm Menschenserum: complete Hämolyse nach weiteren 2 Stunden.

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,15 ccm inactives Menschenserum + 0,4 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse nach 2 Stunden; auf weiteren Zusatz von 0,3 ccm actives Menschenserum: complete Hämolyse binnen einiger Minuten.

Controle: 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,15 ccm inactives Menschenserum + 0,4 ccm NaCl-Lösung: keine Hämolyse; auf Zusatz von 0,3 ccm actives Menschenserum: nach einigen Minuten complete Hämolyse.

Somit wird die Hemmung nur bei Zusatz grösserer Mengen von Frauenmilch evident.

c) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 5,0 ccm inactivirte Frauenmilch-α + 0,5 ccm Menschenserum: incomplete Hämolyse.

Controle: 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 5,0 ccm NaCl-Lösung + 0,25 ccm Menschenserum: complete Hämolyse.

d) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm Frauenmilch-α: keine Hämolyse; auf Zusatz von 0,05 ccm Menschenserum: fast keine Hämolyse.

Digitized by Google

e) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm Frauenmilch-α, gekocht: keine Hämolyse; auf Zusatz von 0,05 ccm Menschenserum: geringe, doch etwas stärkere Hämolyse als in Vd).

Controle: 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm NaCl-Lösung: keine Hämolyse; auf Zusatz von 0,05 ccm Menschenserum: complete Hämolyse.

Die Hemmung der Hämolyse durch Frauenmilch scheint somit vorwiegend durch coctostabile und nur zum geringen Antheile durch coctolabile Substanzen bedingt zu werden, oder aber die hemmende Substanz ist durch Kochen theilweise zerstörbar.

f) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm Centrifugenmagermilch-α (Mensch): keine Hämolyse; + 0,05 ccm Menschenserum: Hämolyse sehr gering, immerhin etwas deutlicher als in Versuch Vd).

Controle: 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm NaCl-Lösung + 0,05 ccm Menschenserum: complete Hämolyse.

Wenn daraus hervorgeht, dass die Hämolysenhemmung etwas geringer wird durch partielle Ausschleuderung der Milchkügelchen, so kann dies noch keinesfalls beweisen, dass das Fett als solches bei der Hemmung mitwirkt; denn an den Milchkügelchen führt Oberflächenspannung zu einer stärkeren Concentration aller gelösten Bestandtheile.

Von Bedeutung für den Vorgang der Hämolysenhemmung durch Milch scheint noch folgender Versuch.

g) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm frische Frauenmilch: keine Hämolyse; die abcentrifugirten Blutkörperchen von diesem Versuche mit 0,05 ccm Rinderserum versetzt, geben erst in einer halben Stunde complete Hämolyse, während die gleiche Menge nicht vorbehandelter Blutkörperchen in wenigen Minuten unter gleichen Bedingungen vollkommen gelöst waren. Dasselbe fanden wir bei Verwendung der zehnfachen Menge frischer Kuhmilch.

Das Ergebniss dieses Versuches spricht dafür, dass nicht das Medium der (Frauen-)Milch als solches und ausschliesslich die Hemmung bewirkt, sondern dass mit den Blutkörperchen durch das Verweilen in der Milch eine Veränderung vor sich geht, welche ihre Angreifbarkeit durch die wirksamen Bestandtheile des hämolytischen Systems herabsetzt, bezw. den hämolytischen Effect verzögert.

Es folgen Versuche über die hemmende Wirkung anderer Milcharten auf Hämolyse.

h) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm Kuhmilch, roh; nach 2 Stunden Zusatz von 0,03 ccm Rinderserum: nach 15 Minuten complete Hämolyse.

i) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm Kuhmilch, gekocht; nach 2 Stunden Zusatz von 0,03 ccm Rinderserum: nach 15 Minuten complete Hämolyse.

k) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm NaCl-Lösung; nach

Digitized by Google

2 Stunden Zusatz von 0,03 ccm Rinderserum: vorübergehende Agglutination, nach 5 Minuten complete Hämolyse.

l) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 3,0 ccm Kuhmilch, roh; nach 2 Stunden centrifugirt; Sediment + 0,03 ccm Rinderserum: vorübergehende Agglutination; complete Hämolyse erst nach etwa 8 Minuten.

m) Derselbe Versuch mit Kuhmilch, gekocht: complete Hämolyse nach 5 Minuten.

Controle: Derselbe Versuch mit NaCl-Lösung an Stelle der Milch: complete Hämolyse nach 5 Minuten.

Somit ist die hemmende Wirkung bei der Kuhmilch viel weniger prägnant als bei der Frauenmilch. Immerhin kommt sie in Proben ohne Ueberschuss an Hämolysin deutlich zum Ausdruck und zwar bemerkenswerther Weise am stärksten nach Erhitzung der Kuhmilch auf 56° C. ($^1/_2$ Stunde), weniger deutlich bei Verwendung roher Milch, am wenigsten bei Verwendung einer durch längere Zeit gekochten Milch.

Ransom (15) hat bekanntlich gefunden, dass Cholesterin in der Lösung Blutscheiben vor der hämolytischen Wirkung des Saponins zu schützen vermag und Noguchi ist geneigt, die antihämolytische Wirkung von (Blutserum und) Milch auf ihren Cholesteringehalt zu beziehen. Die eben erwähnte Beobachtung lässt daran denken, dass an der Hemmung der Hämolyse nebst coctostabilen Substanzen Anticomplemente complexer Art (Moreschi) betheiligt sind, die durch Inactivirung complementablenkend, durch Kochen zerstört werden.

Weitere Versuche belehrten uns, dass bezüglich der Hemmungsfähigkeit Ziegenmilch und Kaninchenmilch eine Mittelstellung einnehmen. Im Medium der letzteren allerdings ist die hämolytische Wirkung schwer quantitativ zu beurtheilen.

B. Versuche mit künstlichem Lysin.

Das bisher negative Ergebniss betreffend die hämolytischen Complemente in der Frauenmilch veranlasste uns mit noch empfindlicheren Reagentien vorzugehen, nämlich die Hämolyse durch künstliche Lysine vermitteln zu lassen.

Zu diesem Behufe wandten wir ein vom Kaninchen stammendes Hammelblutimmunserum an, das in der üblichen Weise hergestellt worden war. Der Titer betrug 0,01 ccm Serum pro 2 ccm Erythrocytenaufschwemmung, das heisst 2 ccm Hammelblut-Er. ergaben auf Zusatz von 0,001 ccm jenes Lysins (inactivirtes Immunserum) und 0,001 ccm Meerschweinchenserum (in 2 Stunden) eben complete Hämolyse. In den folgenden Versuchen wurde der doppelte Schwellwerth von dem Lysin angewandt.

Vorversuch VI.

0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,05 ccm Menschenserum: complete Hämolyse.

Versuchsreihe VI.

a) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,03 ccm bis 0,18 ccm Frauenmilch, roh: keine Hämolyse.

Digitized by Google

b) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,03 ccm bis 0,18 ccm Centrifugenmagermilch (Mensch): keine Hämolyse.

c) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,03 ccm bis 0,18 ccm Berkefeldfiltrat von Centrifugenmagermilch (Mensch): keine Hämolyse.

d) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + Rahm von Frauenmilch in beliebiger Menge: keine Hämolyse.

e) Ebenso negativ verlief der Versuch dasselbe System mittelst eines in NaCl-Lösung aufgeschwemmten leukocytenreichen Centrifugensedimentes von Frauenmilch zu completiren.

Versuchsreihe VII.

a) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,5 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

b) Dasselbe mit 0,5 ccm Centrifugenmagermilch (Mensch): keine Hämolyse.

c) Dasselbe mit 0,5 ccm Frauenmilch, gekocht: keine Hämolyse.

Controle: Dasselbe + 0,5 ccm NaCl-Lösung: keine Hämolyse.

Auf Zusatz von 0,05 ccm activen Menschenserum zu diesen Proben erfolgt bei a) b) und c) fast keine bei d) complete Hämolyse.

Somit konnte auch unter diesen Bedingungen eine Hämolyse durch Frauenmilchcomplemente nicht erzielt werden. Die Hemmung des hämolytischen Vorganges durch Frauenmilch aber tritt auch bei Anwendung künstlicher Zwischenkörper sehr deutlich zutage.

Die Anwendung der Berkefeldfiltrate in Versuch VI c), sowie in zahlreichen weiteren gleichfalls negativen Versuchen geschah in der Absicht, auf diesem Wege nicht allein das Fett, sondern auch grossmoleculare gelöste Milchbestandtheile, denen eine Hemmungswirkung zukommen könnte, auszuschalten. Diese Speculation erwies sich aber als verfehlt, da nämlich mit den nichtfiltrirenden Bestandtheilen der Milch auch die allenfalls vorhandenen hämolytischen Complemente offenbar im Filter zurückgehalten werden. Dass dies der Fall ist, konnte an der complementhaltigen Kuhmilch leicht festgestellt werden. Auf Anregung von Herrn Professor Max Gruber machten wir einen Versuch, der geeignet ist, diese Zurückhaltung von Complementen durch das Berkefeldfilter in besonderes Licht zu setzen. Complementhaltiges Blutserum lässt nach Schüttelung mit etwa $^1/_4$ Volum Caolinpulver Complemente nicht mehr nachweisen, was vermuthlich auf die Adsorption dieser Substanz durch das poröse Material zurückzuführen ist.

In besonderen Versuchen[1]) fanden wir, dass das Blutserum des

1) a) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,03 ccm $^1/_{10}$ Meerschweinchenserum: complete Hämolyse.

b) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,015 ccm $^1/_{10}$ Meerschweinchenserum: fast complete Hämolyse.

c) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,03 ccm $^1/_{10}$ Meerschweinchenserum, durch Berkefeld filtrirt: Spur Hämolyse.

d) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,015 ccm $^1/_{10}$ Meerschweinchenserum, durch Berkefeld filtrirt: keine Hämolyse.

Digitized by Google

Meerschweinchens (und des Menschen) an Complementen für Hammelblutkörperchenlösuhg durch Berkefeldfiltration wesentlich verarmt.

Sowie in der Frauenmilch trachteten wir auch in der Kuhmilch den Complementnachweis unter Vermittlung künstlichen Lysins zu erbringen; wir erwarteten hier in Hinsicht auf die früher mitgetheilten positiven Ergebnisse ein besonders sinnfälliges Resultat.

Versuchsreihe VIII.

a) 0,1 ccm Hammelblut-Er. + 0,0001 ccm inactivirtes Immunserum (Kaninchen) + 0,03 ccm bis 0,18 ccm Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

b) 0,1 ccm Hammelblut-Er. + 0,0001 ccm inactivirtes Immunserum (Kaninchen) + 0,05 ccm bis 5,0 ccm Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

Die Versuche verliefen auffallender Weise negativ. Ebensowenig wie mit nativer Kuhmilch konnte eine Completirung mit centrifugirter Magermilch (Kuh) und mit Berkefeldfiltrat von Kuhmilch in verschiedenen Variationen erhalten werden.

Die für diese Versuche wünschenswerthe Controle, nämlich der Ersatz der Kuhmilch durch Rinderserum, ist nicht einwandsfrei durchführbar, da Hammelblutkörperchen selbst durch stark verdünntes Rinderserum agglutinirt werden, was das Zustandekommen der Lösung beeinträchtigt.

In den Versuchsreihen IV und V war in der Combination Meerschweinchenblut oder Kaninchenblut, inactives Menschenserum und Frauenmilch eine Hämolyse nicht eingetreten. Wir versuchten nun an Stelle der Frauenmilch die bereits als Trägerin hämolytischer Complemente erwiesene Kuhmilch auf dieses System einwirken zu lassen.

Versuch IX.

0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

Der Vergleich des positiven Versuches III c u. d mit diesem auffallender Weise negativen Versuch IX liess uns daran denken, dass zur Vermittelung der Hämolyse durch die Complemente der Kuhmilch besondere biologische Beziehungen zwischen diesem Complement und dem gewählten Lysin Bedingung seien.

Versuchsreihe X.

a) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 0,5 ccm Kuhmilch, roh: fast complete, manchmal complete Hämolyse.[1])

1) Mit Rücksicht auf die Bedeutung der Mengenverhältnisse unter den einzelnen Reagentien bei milchhämolytischen Versuchen wurde dieser positiven Probe mit Kuhmilch eine völlig analoge mit Frauenmilch an die Seite gestellt:

a) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

b) Dasselbe System + 5,0 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

c) Dasselbe System + 0,5 ccm Centrifugenmagermilch (Frau): keine Hämolyse.

d) Dasselbe System + 5,0 ccm Centrifugenmagermilch (Frau): keine Hämolyse.

e) Dasselbe System + 0,5 ccm Berkefeldfiltrat von Centrifugenmagermilch (Frau): keine Hämolyse.

Digitized by Google

b) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

c) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Schweineserum + 0,5 ccm Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

d) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Kaninchenserum-α + 0,5 ccm Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

e—h) Dieselben Versuche jedoch mit der fünffachen Kuhmilchmenge angestellt ergaben genau dasselbe Resultat.

Controle: 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 0,5 ccm Kuhmilch, gekocht: keine Hämolyse.

Aus dieser Versuchsreihe schien hervorzugehen, dass die hämolytischen Complemente der Kuhmilch nur unter Vermittelung eines vom Rinde stammenden Zwischenkörpers wirksam werden, dass mit andern Worten die Kuhmilchhämolyse vielleicht die Milchhämolyse überhaupt artgleichen Zwischenkörper erfordert. Da diese Beschränkung in ihrer Wirksamkeit den hämolytischen Milchcomplementen eine seltsame Sonderstellung gegenüber den Serumcomplementen einräumen würde, trachteten wir das Verhalten noch an weiteren Thierarten, deren Milch und Serum wir beschaffen konnten, zu prüfen. Diese Proben (Versuchsreihe XI) wurde in gleicher Weise angestellt, wie Versuch Xa. Wir stellen in folgender Uebersichtstabelle das Ergebniss aller nach diesem Typus vorgenommenen Prüfungen zusammen.

Meerschweinchen-Erythrocyten ergeben mit	und frischer, roher Milch von				
	Rind	Ziege	Kaninchen	Mensch	Hund
	als allfällige Trägerin von Complement				
inactivem Blutserum von Rind (als Träger von Zwischenkörper)	**Hämolyse**	schwache Hämolyse	schwache Hämolyse	keine Hämolyse	keine Hämolyse[1]
inactivem Blutserum von Ziege (als Träger von Zwischenkörper)	Hämolyse	**schwache Hämolyse**	—	—	—
inactivem Blutserum von Kaninchen (als Träger von Zwischenkörper)	keine Hämolyse	keine Hämolyse	**schwache Hämolyse**	keine Hämolyse	—
inactivem Blutserum von Mensch (als Träger von Zwischenkörper)	keine Hämolyse	keine Hämolyse	keine Hämolyse	**keine Hämolyse**	keine Hämolyse[1]
inactivem Blutserum von Hund (als Träger von Zwischenkörper)	keine Hämolyse	keine Hämolyse	—	—	**keine Hämolyse**[1]
inactivem Blutserum von Schwein (als Träger von Zwischenkörper)	keine Hämolyse	keine Hämolyse	—	keine Hämolyse	—

f) Dasselbe System + 5,0 ccm Berkefeldfiltrat von Centrifugenmagermilch (Frau): keine Hämolyse.

Ausserdem wurden zahlreiche Combinationen mit verschiedenen Mengenverhältnissen der wirksamen Stoffe versucht, wobei niemals eine Hämolyse durch Frauenmilch zu Stande kam.

1) Zum negativen Ausfall der Proben mit Hundemilch bemerken wir, dass die erschwerte Beschaffung des Materials uns veranlasste, mit einer auf $^2/_3$ verdünnten Milch vorzugehen, daher die Versuchsbedingungen hier jenen in den anderen Proben nicht völlig conform sind. Aus demselben Grunde konnten wir keine Prüfung der Hämolysenhemmung durch Hundemilch anstellen.

Digitized by Google

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass die Abstammung von Zwischenkörper und Complement von derselben Species keine Bedingung für das Zustandekommen der Hämolyse durch Milchcomplemente ist. Immerhin scheint die homologe Completirung den Eintritt der Hämolyse zu begünstigen.

Keinem der angewandten Serumarten mangelt es an natürlichen hämolytischen Zwischenkörpern zur Lösung von Meerschweinchen-Erythrocyten; die Serumzwischenkörper des Rindes (auch wohl jene der anderen Herbivoren) scheinen jedoch auf die Blutkörperchen des Meerschweinchens besonders wirksam zu sein.

Die bemerkenswerthesten Ergebnisse unserer Versuche sind die folgenden:

1. Hämolytisch wirkende freie Zwischenkörper sind in den untersuchten Milcharten mittelst der angewandten Methoden nicht nachweisbar.

2. Kuhmilch enthält hämolytisches Complement; auch in der Ziegen- und Kaninchenmilch kann solches nachgewiesen werden.

3. Einzelne der untersuchten Milcharten, insbesondere die Frauenmilch, üben eine den Nachweis des Complementgehaltes sehr erschwerende hämolysenhemmende Wirkung aus. Auch Complementablenkungsphänomene behindern diesen Nachweis.

Literatur.

1. Ehrlich, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin. 1904. Vorwort.
2. Ehrlich u. Morgenroth, Ebenda, Zur Theorie der Lysinwirkung.
3. Overton, Jahrbuch f. wissenschaftliche Botanik. Bd. XXXIV.
4. Pascucci, Die Wirkung von Blutgiften etc. Hofmeister's Beitr. Bd. VI.
5. Friedenthal u. Isaac, Diese Zeitschr. Bd. I. 1905. (Cit. nach Fr. Kraus, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels.)
6. Hamburger u. Sluka, Ueber die Verdauungsfähigkeit der Körperzellen. Wien. klin. Wochenschr. 1905. No. 50.
7. Pfaundler, Ueber Wesen und Behandlung von Ernährungsstörungen im Säuglingsalter. Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 1 u. 2.
8. Escherich, Les Doctrines de l'Allaitement artificiel. Annal. de Médecine et Chirurgie infantiles. 1900.
9. Halban u. Landsteiner, Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 12.
10. Hamburger, Arteigenheiten und Assimilation. Wien. 1903.
11. Moro, Biologische Beziehungen zwischen Milch und Serum. Wien. klin. Wochenschrift. 1901. No. 44.
12. Moro, Untersuchungen über das Alexin der Milch und des kindlichen Blutserums. Jahrb. f. Kinderheilk. 1901.
13. Kraus, R., Wien. klin. Wochenschr. 1901. No. 31.
14. Moro, Die klinische Alexinprobe. Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 21.
15. Ransom, Saponin u. sein Gegengift. Deutsche med. Wochenschr. 1901.

Digitized by Google

XXX.

Aus dem k. hygienischen Institute und der k. Univ. Kinderklinik in München.

Ueber das bakteriolytische Alexin der Milch.

Von

Privatdocent Dr. **Ernst Moro,**

Assistent der Kinderklinik.

Den Anstoss zu den nachfolgenden Untersuchungen gaben die Schwierigkeiten, die sich anfänglich den hämolytischen Versuchen mit der Milch in den Weg stellten. Der hemmede Einfluss, den die Milch auf die Hämolyse auszuüben vermag, erwies den Erythrocyten als ein für das Studium des Milchalexins minder geeignetes Reagens und liess die Ergänzung der hämolytischen durch bakteriolytische Versuche wünschenswerth erscheinen. Wir vertauschten das Angriffsobject für die lytische Wirkung des Alexins, indem wir uns nun anstatt des Erythrocyten, der Bakterienzelle bedienten.

Uebrigens hatten die in grosser Zahl vorliegenden Arbeiten, die sich mit den baktericiden Fähigkeiten der Milch beschäftigten, vielfach zu direkten Widersprüchen geführt, sodass eine Wiederaufnahme einschlägiger Untersuchungen mit einer bewährten Methodik, auch als Beitrag zur Klärung der principiellen Frage von Belang sein konnte.

Den ersten Berichten über bakterienvernichtende Eigenschaften der ungekochten Ziegenmilch Fooker (1) 1890, Freudenreich (2) 1891] stehen negative Befunde von Uffelmann (3) (1892) gegenüber, der eine unablässige Vermehrung der in die frische Milch eingeimpften Bakterien constatirte.

Hesse (4, 5) (1894) fand die Kuhmilch gegenüber dem Choleravibrio baktericid wirkend. Basenau (6. 7) (1895) hingegen, der mit der gleichen Bakterienart arbeitete, kam zu dem Schlusse, dass baktericide Fähigkeiten der Milch durchaus nicht zu Tage treten; es könne höchstens von einer theilweisen Hemmung oder Verlangsamung der Wachsthumsenergie der eingebrachten Keime die Rede sein.

Weigmann und Zirn (8, 9) (1894) beobachteten, dass der Choleravibrio in der rohen Milch langsamer wächst als in gekochter Milch; sie führen diese Erscheinung nicht auf das Walten baktericider Kräfte, sondern auf den schädigenden Einfluss zurück, den die übrigen in der rohen

Digitized by Google

Milch stets vorhandenen Bakterien auf den eingebrachten Choleravibrio ausüben. Conn (10) (1896), der zu ähnlichen Ergebnissen gelangte wie Weigmann und Zirn, meinte die Verlangsamung des Bakterienwachsthums in den ersten Stunden damit erklären zu können, dass sich die Bakterien an das neue Nährmedium noch nicht angewöhnt haben.

Die ersten und einzigen Untersuchungen über die Frage nach den baktericiden Fähigkeiten der Menschenmilch wurden von Honigmann (11) und mir (12) angestellt (1900). Wir gelangten unabhängig voneinander zu negativen Resultaten. Auch bezüglich der Kuhmilch gelangte ich seinerzeit (1900) zu keinem positiven Ergebniss.

Stocking (13) (1902), der eine Abnahme der in der Milch enthaltenen Keime in den ersten Stunden nach dem Melken feststellen konnte, begnügte sich mit der unbegründeten Erklärung, dass die rohe Milch als Nährboden einer grossen Reihe von Bakterienarten nicht zusage.

Klimmer (14) (1903) gelangte auf Grund ausgedehnter Versuchsreihen zu dem Ergebnisse, dass rohe Kuhmilch auf die Bakterien der Coligruppe nicht einmal einen wachsthumshemmenden, geschweige denn einen abtödtenden Einfluss ausübe.

Sommerfeld (15) (1904) stellte sich die Frage, ob die löslichen Eiweisskörper der Milch baktericide Wirkungen zu entfalten im Stande seien. Er liess das keimfreie Pucallfiltrat der Kuhmilch auf Coli und Typhusbacillen einwirken. Auch diese Versuche verliefen durchwegs negativ.

Im Gegensatze dazu fand v. Behring (16) (1904), dass die frische Kuhmilch gegenüber den Colibakterien im hohen Grade baktericid einwirke; eine für die Säuglingsernährung bedeutsame Eigenschaft der Milch, deren sie nach dem Abkochen verlustig wird.

Kolle (17) (1904) sah die frische Kuhmilch zwar gegenüber Dysenteriebacillen, nicht aber gegenüber Typhus, Paratyphus und Colibakterien entwicklungshemmend einwirken. Diese Ergebnisse stellten sich somit in direkten Gegensatz zu der von v. Behring ausgesprochenen Behauptung. Hingegen konnte eine deutlich zu Tage tretende echte Baktericidie der Milch gegenüber dem Choleravibrio von Kolle und seinen Mitarbeitern bestätigt werden.

Endlich prüfte Trommsdorff (1906) die Milch auf ihre baktericide Kraft und fand die frische Kuhmilch immer sowohl gegenüber Typhusbacillen als auch gegenüber Staphylokokken deutlich baktericid wirksam.[1]) Rullmann und Trommsdorff (18) (1906) sehen sich auf Grund ihrer Versuche zur Annahme veranlasst, dass eine Abhängigkeit der Baktericidie der Milch von der Menge der in ihr enthaltenen Leukocyten bestehe.

Der schroffe Gegensatz, in dem sich die Mehrzahl der mitgetheilten Untersuchungsergebnisse befindet, lässt sich einigermasssen mit der Verschiedenheit der jeweils angewandten Methodik erklären. In vielen Fällen war die Versuchsanordnung gewiss unzureichend, ja direkt unzweckmässig.

---

1) Nach persönlichen Mittheilungen.

Digitized by Google

Es erscheint von vornherein unwahrscheinlich, dass ein Secret, dessen stoffliche Zusammensetzung vielfach vom lebenden Blute den Ursprung nimmt, baar jeglicher baktericider Kraft sei. Andererseits kann es sich aber auch nicht um eine sehr sinnfällige Wirksamkeit der baktericiden Stoffe in der Milch handeln; dafür sprechen die vielen negativen Ergebnisse. Für den Ausfall der Versuche ist demnach die Wahl einer exact und empfindlich arbeitenden Methode im hohen Grade bestimmend.

Dabei erwies sich mir die Berücksichtigung folgender Momente als besonders wesentlich: Erstens, musste die Milch möglichst keimfrei gewonnen und bald nach dem Melken verarbeitet werden; zweitens, musste die Zahl der Bakterien, auf welche die Milch einwirken sollte, eine verhältnismässig geringe sein; und drittens, durften die Bakterien nicht mit einem Nährboden, sondern in einem indifferenten Medium, etwa in physiologischer Kochsalzlösung suspendirt, in die Milch eingetragen werden.

Als Angriffsobject für die zu prüfende baktericide Wirkung der Milch kam ausschliesslich der Typhusbacillus in Anwendung.

Die specielle Versuchsanordnung entsprach dem im Institute üblichen und von Herrn Dr. Futaki genauer ausgearbeiteten Verfahren. Eine Normalöse einer 12 bis 16 stündigen Typhusagarcultur wurde in 10 ccm physiol. NaCl-Lösung sorgfältig emulgirt. Das Fassungsvermögen der verwendeten Normalöse entsprach 1000 Millionen Typhuskeimen. Aus dieser I. Verdünnung wurden 0,1 ccm in 9,9 ccm (II. Verdünnung), davon abermals 0,4 ccm in 9,6 ccm Kochsalzlösung (III. Verdünnung) übertragen. In 0,1 ccm der III. Verdünnung waren nun ungefähr 4000 Typhuskeime enthalten. Diese Bakterienmenge wurde rasch in 2 ccm Milch eingebracht. 0,1 ccm der hergestellten Milchtyphusbacillenemulsion enthielt demnach ca. 200 Typhuskeime. Der beschickten Milch (2 ccm) wurden sofort und nach dem Vertheilen der Proben im Thermostalen in weiteren Zeitintervallen 0,1 ccm entnommen und zu Gelatineplatten verarbeitet. 48 Stunden nach dem Plattenguss waren die Colonien deutlich sichtbar. Es wurden, sofern dies überhaupt durchführbar war, sämmtliche auf der Platte gewachsenen Colonien einzeln gezählt.

Zur Controle dienten Proben mit einmal aufgekochter Milch.

I. Versuchsreihe mit Kuhmilch und mit den durch Tonzellenpassage (Berkefeldfilter) der Kuhmilch dargestellten Filtraten. Die Filtrate zeigten einen weisslich-opaleszirenden Farbenton.

a) 2 ccm Kuhmilch roh + 4000 Typh.-Bac. (0,1 ccm. d. III. Verd.)

0,1 ccm	davon enthielt	nach	0 St.	308	Keime
0,1 ccm	„ „ „	4 „		107	„
0,1 ccm	„ „ „	24 „		∞	„

2 ccm Kuhmilchfiltrat roh + 4000 Typh.-Bacillen.

0,1 ccm	davon enthielt	nach	0 St.	284	Typh.-Bac.
0,1 ccm	„ „ „	4 „		1024	„ „
0,1 ccm	„ „ „	24 „		∞	„ „

b) 2 ccm Kuhmilch roh + 4000 Typh.-Bacillen.

0,1 ccm	davon enthielt	nach	0 St.	240	Keime
0,1 ccm	„ „ „	2 „		168	„
0,1 ccm	„ „ „	5 „		680	„

2 ccm Kuhmilch aufgekocht + 4000 Typ[illegible]-Bacillen.

0,1 ccm	davon enthielt	nach	0 St.	278	Typh.-Ba[illegible]
0,1 ccm	„ „ „	4 „		1280	„ [illegible]
0,1 ccm	„ „ „	24 „		∞	„ [illegible]

2 ccm Kuhmilchfiltrat aufgekocht + 4[illegible] Typh.-Bac.

0,1 ccm	davon enthielt	nach	0 St.	245	Typh.-B[illegible]
0,1 ccm	„ „ „	4 „		870	„ [illegible]
0,1 ccm	„ „ „	24 „		∞	„ [illegible]

2 ccm Kuhmilch aufgekocht + 4000 Typ[illegible]-Bacillen.

0,1 ccm	davon enthielt	nach	0 St.	190	Typh.-Ba[illegible]
0,1 ccm	„ „ „	2 „		802	„ [illegible]
0,1 ccm	„ „ „	5 „		10658	„ [illegible]

Digitized by Google

2 ccm Kumilchfiltrat roh + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 210 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 626 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ 1828 „ „

c) 2 ccm Kuhmilch roh + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 466 Keime
0,1 ccm „ „ „ 1 „ 357 „
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 258 „
0,1 ccm „ „ „ 7 „ ca. 4000 „

d) 2 ccm Kuhmilch roh + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 220 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 137 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ 228 „ „

2 ccm Kuhmilchfiltrat roh + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 203 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 264 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ ca. 3000 „

2 ccm Kuhmilchfiltrat aufgekocht + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 190 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 620 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ 984 „ „

2 ccm Kuhmilch aufgekocht + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 222 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 1 „ 285 „ „
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 1960 „ „
0,1 ccm „ „ „ 7 „ ∞ „ „

2 ccm Kuhmilch aufgekocht + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 191 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 495 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ ca. 15000 „

2 ccm Kuhmilchfiltrat aufgekocht + 4000 Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 160 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 451 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ ca. 4000 „ „

Aus der I. Versuchsreihe geht hervor, dass die rohe Kuhmilch gegenüber dem Typhusbacillus baktericide Wirkungen entfaltet.

Die geringsten Keimzahlen wurden nach ca. 3stündigem Verweilen der Proben im Thermostaten notirt. Zu einer auch nur annähernd vollständigen Vernichtung der Keime kam es in diesen Versuchen niemals. Nach 24 Stunden konnte in jedem Falle eine so beträchtliche Vermehrung der Bakterien festgestellt werden, dass auf diesen Platten die Zählung der Einzelcolonien unmöglich war.

In der einmal aufgekochten Kuhmilch vermehrten sich die Typhusbacillen ungehindert; nur unmittelbar nach der Verimpfung schien das Wachsthum etwas langsamer vonstatten zu gehen, eine Erscheinung, die mit der Anpassung der Bakterien an den neuen Nährboden im Zusammenhang steht.

Das Kuhmilchfiltrat zeigte nicht die geringste baktericide Eigenschaft; die Bakterienvermehrung in rohen und aufgekochten Filtraten bewegte sich in annähernd gleichen Grenzen.

Ein misslicher Umstand, der die Versuche mit roher Kuhmilch einigermassen trübte, bestand darin, dass die Kuhmilch ausser in Versuch d), trotz der bei der Entnahme verwendeten Sorgfalt nicht völlig frei von verunreinigenden Milchkeimen war. Unter diesen machte sich auf den Gelatineplatten insbesondere eine systematisch dem Bact. acidi lactici Hüppe nahestehende Bakterienart bemerkbar, die sich jedoch von Bact. typhi durch die üppigen, weissen, opaken Colonien leicht unterscheiden liess. Mit dieser anscheinend unvermeidlichen Complication musste auch in den folgenden Versuchen gerechnet werden und ich habe mich bemüht bei der Zählung die Colonien des Milchbacillus gesondert zu berücksichtigen.

Dass die gleichzeitige Anwesenheit der Milchbakterien an der Wachsthumsbehinderung des Typhusbacillus in der rohen Milch keine

Digitized by Google

wesentliche Rolle spielte, dafür sprach das Ergebniss des reinen Versuches d.

Die in den nachfolgenden Versuchsreihen mit roher, gekochter und filtrirter Kuhmilch angestellten Controlen können als Ergänzung der I. Versuchsreihe vergleichweise herangezogen werden.

Wir wandten uns nun der weiteren Frage zu, bei welchen Temperaturgraden die gegenüber dem Typhusbacillus nachgewiesenen baktericiden Stoffe der rohen Kuhmilch vernichtet werden.

II. Versuchsreihe mit roher und auf verschiedene Temperaturgrade erhitzter Milch. Erwärmung der Milch im Wasserbade durch je eine halbe Stunde.

a) 2 ccm Kuhmilch roh + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 378 Keime (davon ca. 200 Typh.-Bac.)
0,1 ccm davon enthielt nach 3 1/2 St. 152 Keime
0,1 ccm „ „ „ 7 „ 730 „
(Typh.-Bac. fast vollständig abgetödtet).

2 ccm Kuhmilch (98° C) + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 206 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 1/2 „ 5600 „ „
0,1 ccm „ „ „ 7 „ ∞ „ „

2 ccm Kuhmilch (56° C) + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 130 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 1/2 „ 300 „ „
0,1 ccm „ „ „ 7 „ ca. 7000 „ „

2 ccm Kuhmilch (60° C.) + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 200 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 1/2 „ 614 „ „
0,1 ccm „ „ „ 7 „ ca. 8500 „ „

2 ccm Kuhmilch (65° C.) + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 191 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 1/2 „ 540 „ „
0,1 ccm „ „ „ 7 „ ca. 10000 „ „

b) 2 ccm Kuhmilch roh + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 230 (Typh. fast rein)
0,1 ccm davon enthielt nach 3 St. 102 Keime
0,1 ccm „ „ „ 7 „ 146 (ca. 40 Typh.-Bac.)

2 ccm Kuhmilch (56° C.) + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 198 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 240 „ „
0,1 ccm „ „ „ 7 „ 5400 „ „

2 ccm Kuhmilch (60° C.) + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 210 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 480 „ „
0,1 ccm „ „ „ 7 „ ca. 7000 „ „

2 ccm Kuhmilch (70° C.) + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 190 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 840 „ „
0,1 ccm „ „ „ 7 „ ca. 12000 „

Nach halbstündiger Erhitzung der Kuhmilch auf 56° C. geht ihre baktericide Wirkung gegenüber dem Typhusbacillus verloren.

Eine gewisse, obgleich sehr geringe Wachsthumsbehinderung der Typhusbacillen ist auch in der auf 60—65° C. erwärmten Milch zu beobachten, wenn man diese Proben mit der auf Siedetemperatur erhitzten Controle vergleicht. Es ist möglich, dass es sich dabei um die Wirkung thermostabilerer Leukocytenstoffe handelte. Auch die Erwägung, dass durch das langdauernde Kochen der Kuhmilch diese, infolge chemischer

Digitized by Google

Veränderungen des Substrates zu einem für Typhusbacillen günstigeren Nährboden geworden war, ist nicht ganz von der Hand zu weisen.

Um die Wirkung der in der Kuhmilch vorhandenen Leukocyten auszuschalten, wurde ein weiterer Versuch mit centrifugirter und entrahmter Kuhmilch angestellt.

III. Versuch mit von Leukocyten befreiter, centrifugirter Kuhmagermilch.

2 ccm centrifug. Magermilch + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 310 Keime (ca. 230 Typh.-Bac. + ca. 80 Milchbac.)
0,1 ccm davon enthielt nach 2 St. 128 Keime (ca. 80 Typh.-Bac.)
0,1 ccm davon enthielt nach 5 St. 260 Keime (ca. 100 Typh.-Bac.)

2 ccm centrifug. Magermilch einmal aufgekocht + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 210 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 500 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ ca. 12000 „

Der Versuch zeigt, dass die baktericide Wirkung der Kuhmilch gegenüber Typhusbacillen auch in der von den Leukocyten befreiten centrifugirten Magermilch deutlich zu Tage tritt. Diese Beobachtung im Verein mit den Ergebnissen der früheren Versuchsreihe, wonach die baktericiden Stoffe der Milch nach halbstündiger Erwärmung auf 56° C. fast vollständig vernichtet wurden, rückte die Vermuthung nahe, dass die Baktericidie der Milch im wesentlichen auf einer echten Alexinwirkung beruhen dürfte. Die Unwirksamkeit der Tonkerzenfiltrate liesse sich damit gut in Einklang bringen, denn wir wissen, dass auch das bakteriolytische Alexin des Rinderserums vom Berkefeldfilter zum allergrössten Theil zurückgehalten wird.

Den exacten Beweis für die Anwesenheit des bakteriolytischen Alexins in der Milch erbrachte aber erst der nächste Versuch, der die Activirung eines an sich unwirksamen inactivirten Typhusimmunserums durch rohe Kuhmilch vor Augen führt.

Das mir von Herrn Dr. Waldmann freundlichst zur Verfügung gestellte Typhusimmunserum zeigte einen Agglutinationstitre von 1 : 80000. Da das stattgehabte Agglutinationsphänomen auf der nachträglich hergestellten Platte allein eine Verminderung der Colonien herbeiführen kann, musste mit diesem Fehler bei den baktericiden Versuchen besonders gerechnet werden. Durch äusserst sorgfältiges und oftmaliges Schütteln der Proben konnte eine hinreichende Vertheilung der Typhuskeime erzielt werden; dafür sprach das Ergebnis der Controlproben mit aufgekochter Milch, worin die Bedingungen für die Agglutination die gleichen waren wie in den Proben mit roher Milch.

IV. Versuchsreihe mit Einschaltung von inactivirtem Typhusimmunserum.

a) 2 ccm Kuhmilch roh + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 448 Keime
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 102 „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ 99 „

2 ccm Kuhmilch aufgekocht + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 182 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 616 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ ca. 5800 „ „

Digitized by Google

2 ccm Kuhmilchfiltrat roh + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 216 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 440 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ ca. 2500 „ „

Controle fehlt.

2 ccm Kuhmilch roh + 0,01 Immunserum + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 200 Typh.-Bac. + 200 Bac. acid. lact. = 400 Keime.
0,1 ccm davon enthielt nach 3 St. 14 Typh.-Bac. + 45 Bac. acid. lact. = 60 Keime.
0,1 ccm davon enthielt nach 6 St. 0 Typh.-Bac. + 190 Bac. acid. lact. = 190 Keime.

2 ccm Kuhmilch aufgekocht + 0,01 Immunserum + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 274 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 414 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ 3500 „ „

b) 2 ccm Kuhmilch roh + 0,01 Immunserum + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 541 Keime
0,1 ccm „ „ „ 1 „ 482 „
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 288 „ Typh.-Bac. fast vollkommen abgetödtet!
0,1 ccm davon enthielt nach 7 St. starke Vermehrung.

2 ccm Kuhmilch aufgekocht + 0,01 Immunserum + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 346 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 1 „ 522 „ „
0,1 ccm „ „ „ 3 „ ca. 4000 „ „
0,1 ccm „ „ „ 7 „ ∞ „ „

2 ccm Kuhmilch roh + 0,001 Immunserum + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 552 Keime
0,1 ccm „ „ „ 1 „ 252 „ s. starke Verminderung des Typhus.
0,1 ccm davon enthielt nach 3 St. 404 Keime Typh.-Bac. fast vollkommen abgetödtet.
0,1 ccm davon enthielt nach 7 St. unzählbar. Typh.-Bac. noch immer spärlich, jedoch nicht einzeln zählbar.

2 ccm Kuhmilch aufgekocht + 0,001 Immunserum + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 227 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 1 „ 240 „ „
0,1 ccm „ „ „ 3 „ ca. 3500 „ „
0,1 ccm „ „ „ 7 „ ∞ „ „

Die gleichen Versuche wie mit der Kuhmilch stellte ich mit Frauenmilch an.

V. Versuchsreihe mit Frauenmilch und mit den durch Tonzellenpassage (Berkefeldfilter) der Frauenmilch dargestellten Filtraten. Die Filtrate waren fast wasserklar.

a) 2 ccm Frauenmilch roh + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 210 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 328 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ 1612 „ „

2 ccm Frauenmilch aufgekocht + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 196 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 300 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ 2020 „ „

2 ccm Frauenmilchfiltrat roh + 4000 Typh.-Bacillen.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 268 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 444 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ 2840 „ „

2 ccm Frauenmilchfiltrat aufgekocht + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 250 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 400 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ 3208 „ „

Digitized by Google

b) 2 ccm Frauenmilch roh + 4000 Typh.-Bacillen.

0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 247 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 444 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ 1080 „ „

2 ccm Frauenmilchfiltrat roh + 4000 Typh.-Bacillen.

0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 217 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 446 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ 7516 „ „

2 ccm Frauenmilch aufgekocht + 4000 Typh.-Bacillen.

0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 226 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 524 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ 3308 „ „

2 ccm Frauenmilchfiltrat aufgekocht + 4000 Typh.-Bac.

0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 180 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 2 „ 388 „ „
0,1 ccm „ „ „ 5 „ 5472 „ „

c) 2 ccm Frauenmilch roh + 4000 Typh.-Bacillen.

0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 210 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 1 „ 220 „ „
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 314 „ „
0,1 ccm „ „ „ 7 „ 780 „ „

2 ccm Frauenmilch aufgekocht + 4000 Typh.-Bacillen.

0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 240 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 1 „ 490 „ „
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 1020 „ „
0,1 ccm „ „ „ 7 „ ca. 6000 „ „

d) 2 ccm Frauenmilch roh + 4000 Typh.-Bacillen.

0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 207 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 496 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ 972 „ „

2 ccm Frauenmilch aufgekocht + 4000 Typh.-Bacillen.

0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 270 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 1370 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ üb. 9000 „ „

e) 2 ccm Frauenmilch roh + 4000 Typh.-Bacillen.

0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 156 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 224 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ 393 „ „

2 ccm Frauenmilch auf 56° erhitzt ($^1/_2$ Std.) + 4000 Typh.-Bac.

0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 215 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 974 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ ca. 3000 „ „

Wenn wir zwischen den Versuchen mit roher und jenen mit aufgekochter Frauenmilch einen Vergleich anstellen, so sehen wir, dass das Wachsthum der Typhusbacillen in der rohen Frauenmilch viel langsamer von Statten ging als in der aufgekochten. Allein zu einer Verminderung der Keimzahl, wie bei den Kuhmilchversuchen kam es hier in keinem Falle.

Nach halbstündigem Erhitzen der Frauenmilch auf 56° C. geht ihre wachsthumshemmende Fähigkeit verloren. Die Thatsache, dass dieser Eingriff andere chemische Veränderungen in der Frauenmilch, die sie zu einem für den Typhusbacillus günstigeren Nährboden gestalten könnte, nicht zur Folge hat, führt zu der Annahme, dass die deutliche Wachsthumshemmung der Typhusbacillen in der Frauenmilch als der Ausdruck einer echten Alexinwirkung zu betrachten ist.

Die Filtrate der Frauenmilch erwiesen sich gegenüber dem Typhusbacillus als vollkommen unwirksam.

VI. Versuchsreihe mit Einschaltung von inactivirtem Typhusimmunserum.

a) 2 ccm Frauenmilch roh + 0,01 Immunserum + 4000 Typh.-Bac.

0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 142 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 340 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ 384 „ „

2 ccm Frauenmilch aufgekocht + 0,01 Immunserum + 4000 Typh.-Bac.

0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 219 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 1048 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ ca. 4800 „ „

Digitized by Google

1,5 ccm Frauenmilchfiltrat roh + 0,01 Immunserum + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 202 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 660 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ ca. 5400 „ „

1,5 ccm Frauenmilchfiltrat aufgekocht + 0,01 Immunserum + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 216 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 696 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ ca. 5200 „ „

Vergl. dazu Reihe V, Versuch d), der mit der gleichen Frauenmilch angestellt wurde.

b) 2 ccm Frauenmilch roh + 0,001 Immunserum + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 200 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 516 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ 1114 „ „

2 ccm Frauenmilch aufgekocht + 0,001 Immunserum + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 274 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 716 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ ca. 5000 „ „

2 ccm Frauenmilchfiltrat roh + 0,001 Immunserum + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 226 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 242 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ 2368 „ „

2 ccm Frauenmilchfiltrat aufgekocht + 0,001 Immunserum + 4000 Typh.-Bac.
0,1 ccm davon enthielt nach 0 St. 302 Typh.-Bac.
0,1 ccm „ „ „ 3 „ 380 „ „
0,1 ccm „ „ „ 6 „ 1664 „ „

Die Thatsache, dass es durch Einschaltung des inactiven Immunserums nicht gelang, die baktericide Wirkung der Frauenmilch beträchtlich zu steigern, spricht dafür, dass die Menge des bakteriolytischen Alexins in der Frauenmilch sehr gering sein dürfte. Im Uebrigen spielt, wie bei den hämolytischen Versuchen, wahrscheinlich auch hier, der hemmende Einfluss, welchen das Medium Frauenmilch auf den biolytischen Vorgang ausübt, eine grosse Rolle.

Literatur.

1. Fooker, Ueber bakterienvernichtende Eigenschaften der Milch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1890. — Derselbe, Ueber die bakterienvernichtenden Eigenschaften der Milch. Fortschr. d. Med. Bd. 8. 1890.
2. Freudenreich, De l'action bactéricidie du lait. Annal. d. Micrographie. T. III. 1891.
3. Uffelmann, Berl. klin. Wochenschr. 1892. Beiträge zur Biologie des Cholerabacillus.
4. u. 5. Hesse, Ueber die Beziehungen zwischen Kuhmilch und Cholerabacillen. (I. u. II. Mitth.) Ref. Centralbl. f. Bakt. Bd. 14 u. 15. 1894 u. 1895.
6. Basenau, Ueber das Verhalten der Cholerabacillen in roher Milch. Ref. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. 1895.
7. Derselbe, Ueber die Ausscheidung von Bakterien durch die thätige Milchdrüse und über die sogenannten baktericiden Eigenschaften der Milch. Ref. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. 1895.
8. Weigmann, Ueber das Verhalten von Cholerabakterien in der Milch. Milchztg. 1894. 31.
9. Weigmann und Zirn, Ueber das Verhalten der Cholerabakterien in Milch und Molkereiproducten. Ref. Centralbl. f. Bakt. Bd. 15. 1894.
10. Conn, Bakteria in milk and its product. London 1903. Cit. nach Kolle (17).
11. Honigmann, Bakteriologische Untersuchungen über Frauenmilch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1900.
12. Moro, Untersuchungen über die Alexine der Milch und des kindlichen Blutserums. Jahrb. f. Kinderheilk. 1900.

Digitized by Google

13. Stocking, Die keimtötenden Kräfte der Milch. Ref. Centralbl. f. Bakt. Bd. 32. 1902.
14. Klimmer, Besitzt die unerhitzte Milch baktericide Eigenschaften? Arch. f. Kinderheilk. Bd. 36. 1903. Ref. Centralbl. f. Bakt. 1903.
15. Sommerfeld, Besitzen die löslichen Eiweisskörper der Milch specifische baktericide Eigenschaften? Centralbl. f. Bakt. Bd. 37. 1904.
16. v. Behring, Säuglingsmilch und Säuglingssterblichkeit. Ther. d. Gegenwart. Bd. 45. 1904.
17. Kolle, Milchhygienische Studien. Klin. Jahrb. 1904.
18. Rullmann und Trommsdorff, Milchhygienische Untersuchungen. Arch. f. Hyg. Bd. 59. 1906.

Digitized by Google

XXXI.

Aus der II. medicin. Universitätsklinik in Berlin.

Zur Stoffwechselpathologie der Gicht.

III. Mittheilung.

Der endogene und exogene Harnsäure- und Purinbasenwerth bei der chronischen Gicht[1]).

Von

Theodor Brugsch und **Alfred Schittenhelm,**

klinischen Assistenten.

(Mit 15 Curven im Text.)

Eine Erhöhung des endogenen Harnsäurewerthes im Blute lässt — vorausgesetzt, dass nicht eine Retention in Folge klinisch nachweisbarer schwerer Erkrankung der Nieren vorliegt — zunächst vermuthen, dass auch der endogene Harnsäurewerth des Urins erhöht sei.

Von der Leukämie z. B., d. h. vornehmlich der myeloiden, wissen wir, dass die Harnsäure im Blute deutlich nachweisbar vermehrt ist. Magnus-Levy fand sogar einmal 22 mg Harnsäure in 100 ccm Blut.

Wenn wir nun hier die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen über den endogenen Harnsäurewerth bei der myelogenen Leukämie überblicken, so tritt ganz zweifellos hervor, dass diese Werthe hoch bezw. noch über dem Werth liegen, den man nach einer grossen Reihe Untersuchungen als die obere Grenze des normalen endogenen Harnsäurewerthes betrachten darf. i. e. 0,6 g Harnsäureausscheidung innerhalb 24 Stunden.

Wir haben, um diese Verhältnisse anschaulich zu machen, zur Controle einige Leukämiefälle auf den endogenen Harnsäurewerth hin untersucht und geben im folgenden unsere Beobachtungen wieder.

I. 55jähriger Mann, der seit ca. drei Monaten mit Mattigkeit und Kurzathmigkeit erkrankt ist und über eine im Leib aufgetretene Geschwulst klagt. Auffallend blasser, mittelgrosser Patient mit einem Körpergewicht von etwa 60 Kilo. Leidlicher Ernährungszustand. 40 pCt. Hämoglobin, Leukocyten zwischen 80000 und 120000

---

1) Ueber den endogenen und exogenen Harnsäurewerth bei der Gicht in Anfallsperioden cf. Brugsch, Diese Zeitschr., Bd. II, ferner vergleiche hierzu unsere Mittheilungen I, II, IV—VI in dieser Zeitschrift und Congress für innere Medicin. 1907.

Die Untersuchungen wurden mit den Mitteln der Gräfin-Bose-Stiftung ausgeführt.

Digitized by Google

schwankend. Blutbild ergiebt etwa 50 pCt. polynucleäre Neutrophile, 30 pCt. Myelocyten, davon 8,4 pCt. eosinophile Myelocyten. Erythrocyten ca. 3 Millionen. Milz (ganze Länge) 35 cm, Breite 20 cm. Leber vergrössert, 8 cm unter den Rippenbogen reichend. Intestinaltractus frei, Lungen, Herz, Gefässsystem frei. Nieren frei.

Es handelte sich also um einen typischen Fall von myeloider Leukämie. Pat. wurde während seiner Beobachtung auf purinfreie Diät gesetzt (Milch, Butter, Weissbrod, Eier, Käse, Sahne, Gemüse).

Tabelle I.

Tag No.	Urinmenge, 24stündige	Spec. Gew.	Harnsäure in g	Leukocyten im cmm Blut
1.	1600	1015	0,96	80 600
3.	2000	1010	1,40	—
4.	1200	1015	1,20	—
5.	1400	1023	1,30	117 200
6.	1200	1020	0,54	—
7.	1100	1022	0,80	106 400
8.	1000	1020	0,91	—
9.	1100	1021	1,86	—
10.	1000	1022	0,58	119 200
11.	1400	1019	0,60	—
12.	1340	1019	0,54	—
13.	1270	1018	0,69	—
14.	1300	1016	1,08	100 800
15.	1200	1020	0,72	—
16.	1140	1019	0,48	—
Durchschnitt	—	—	0,85	—

II. 40jährige Frau, Milz: vom vorderen Rande der Costa fluctuans an gemessen 20,5 cm lang, über den Nabel gemessen 16 cm breit. Myelocytenleukämie. Hämoglobingehalt 6 (Fleischl-Miescher); Erythrocyten 2540000, Leukocyten 196400.

Die Patientin war während der Beobachtung ständig auf purinfreie Kost gesetzt (Milch, Weissbrot, Eier, Wassersuppe, Milchreis, Gries, Hirse).

Tabelle II.

Tag No.	Urinmenge	Harnsäure in g	Purinbasen in g	Harnsäure-N:Basen-N	Leukocyten in cmm Blut
1.	780	1,12	0,08	13,9 : 1	196 000
2.	980	1,24	0,15	8,0 : 9	—
3.	960	0,89	0,09	10,9 : 1	—
4.	1480	1,34	0,09	14,8 : 1	—
5.	940	0,96	0,05	18,5 : 1	—
6.	1350	1,23	0,06	20,5 : 1	230 000
7.	920	0,82	0,072	11,3 : 1	—
8.	940	0,73	0,07	9,6 : 1	—
9.	1490	0,97	0,068	14,4 : 1	—
10.	910	0,57	0,045	12,2 : 1	—
11.	1180	0,89	0,09	9,6 : 1	—
12.	1170	0,77	0,08	9,4 : 1	—
Durchschnitt	—	0,96	0,079	12,2 : 1	—

Digitized by Google

Wir finden also in unseren Beobachtungen durchaus in Uebereinstimmung mit der Literatur endogene Harnsäurewerthe, die im Durchschnitt die obere Grenze der normalen endogenen Harnsäurewerthe erheblich überschreiten. Ferner möchten wir darauf hinweisen, dass entgegen den Beobachtungen am Gesunden, die endogenen Werthe auffallend schwankend sind, so dass oft an einem Tage die doppelte und dreifache Harnsäuremenge ausgeschieden wird, wie am nächsten Tage.

Die Erklärung für dieses Verhalten liegt auf der Hand; es handelt sich bei der Leukämie um Production vieler unreifer Zellen, deren Los der baldige Zerfall ist, mit anderen Worten um eine über die Norm erhöhte Nucleinbildung und einen darum ebenfalls erhöhten Nucleinumsatz im Bereiche des Blutes und seiner Bildungsstätten. Es lässt sich das vollständig mit dem einer parenteralen exogenen Nucleindarreichung vergleichen und das Schwanken der Harnsäurewerthe bei der Leukämie ganz ungezwungen damit erklären, dass — wie wir ja schon aus den wechselnden Leukocytenzahlen wissen — der Zerfall der Leukocyten durchaus kein geordneter ist, sondern von noch ganz unübersehbaren Verhältnissen abhängt. Hoher endogener Harnsäurewerth im Urin und hoher endogener Blutharnsäurewerth bei der myelogenen Leukämie sind also vollständig aufgeklärt.

Aehnlich liegen die Verhältnisse auch bei der Pneumonie: Zur Zeit der Krise geht ein ausserordentlich leukocyten- und damit nucleinreiches Material durch ein aus den Leukocyten freiwerdendes Ferment zu Grunde und damit wird wieder dem Körper eine nucleinreiche sich zu dem eigentlichen endogenen Nucleinumsatz hinzuaddirende parenterale Nahrung geboten. So erklären sich der erhöhte endogene Harnsäurewerth im Blute, den man hier finden kann, und der ansteigende endogene Harnsäurewerth im Urin zur Zeit der Krise. (Dass der endogene Harnsäurewerth z. Zt. des Fiebers überhaupt hoch ist, liegt daran, dass im Fieber stets ein gesteigerter endogener Nucleinumsatz und darum eine Vermehrung der Harnsäure auftritt.) Wir führen eine diesbezügliche Beobachtung an:

III. 40jähriger Maurer. Vor 3 Tagen Schüttelfrost. Pneumonie des rechten und linken Unterlappens. Guter Ernährungszustand, guter Puls. Sonstige Organe ohne Befund. Krise am 7. Tag. Gute Entfieberung. Zur Zeit der Krise enthält das venöse Armblut Harnsäure.

Tabelle III.

	Urin	endogene 24stündige Harnsäuremenge	Leukocyten im cmm Blut
4. Krankheitstag	800	0,524	—
5. „	1100	0,613	12 000
6. „	700	0,596	—
7. „	1000	0,763	19 000 (Krise)
8. „	1500	1,243	—
9. „	2000	1,536	—

Digitized by Google

Endlich gehört in diese Kategorie noch das Verhalten von Harnsäure und Purinbasen im Urin und Blute bei Röntgenbestrahlten. In exacter Weise sind solche Versuche in letzter Zeit vor allem durch Linser und Sick[1]) ausgeführt worden. Entsprechend dem Zugrundegehen von Leukocyten kommt es zur Steigerung des endogenen Nucleinumsatzes in Folge Ueberschwemmung des Körpers mit Leukonucleinen, welche zu einer ausgesprochenen Vermehrung der Harnsäure und der Purinbasen im Urin führen. Ein Auftreten von Harnsäure im Blut während der Röntgenbestrahlung ist durch Linser und Sick gleichfalls nachgewiesen.

Wenn wir uns nunmehr unserem eigentlichen Thema der Gicht zuwenden und deren Literatur durchgehen, so finden wir die Zahl der Beobachtungen über den **endogenen Harnsäurewerth bei der „chronischen" Gicht** noch nicht sehr gross, vor allem macht sich aber ein Mangel sehr fühlbar, dass es nämlich noch keine über längere Perioden sich erstreckenden Zahlenreihen giebt; denn nur so sind wir wirklich im Stande einen Einblick in den „endogenen" Harnsäurewerth zu gewinnen, und zufällige Schwankungen auszuschliessen, die a priori bei der Gicht nicht so unwahrscheinlich, ja nach den bisher vorliegenden Untersuchungen über die Harnsäureausscheidung in der Gicht bei gemischter Kost (in langen Untersuchungsreihen durch His) auch für die endogene Harnsäureausscheidung zu vermuthen sind. Wir haben uns deshalb der Aufgabe unterzogen bei einigen unserer Patienten die Untersuchungen über längere Perioden hin durchzuführen.

IV. Tiegel, 64jähriger Handelsmann. Anamnese: früher eine Zeit lang 12 bis 15 Glas Bier, 2—3 Glas Branntwein, ev. 1—2 Flaschen Wein pro die; ferner rauchte er ca. 12 Cigarren am Tage. Frühere Krankheiten: 1863 Icterus catarrhalis. 1904 heftige Wadenkrämpfe und Schmerzen im rechten Zehenballen (typischer Anfall), 1905 ebenfalls anfallsweise Schwellung, Röthung und Schmerzen im linken Knie und rechten Handgelenke. Jetzt klagt er über Schwäche und Schmerzen in den Gelenken besonders im linken Grosszehengelenke (aber ohne eigentlichen Anfall).

Status: Gross, leidlicher Ernährungszustand. Linkes Grosszehengelenk etwas geschwollen und geröthet, alle übrigen Gelenke frei. Lunge, Herz normal; Puls von normaler Spannung, keine nennenswerthe Rigidität der Arterienwandung. Intestinalorgane frei. Im Urin kein Albumen, kein nephritisches Sediment. Blutdruck 90—150 cm Wasser (Recklinghausen) = normaler Blutdruck. Temperatur normal. Pat. wird vom Tage seiner Aufnahme (23. 12.) an auf purinfreie Kost gesetzt ($1\frac{1}{2}$ Liter Milch, 150 g Weissbrot, 50 g Butter, 100 g Speck, 150 g Gemüse = ca 10 g N). Im venösen Blute ist bei purinfreier Kost Harnsäure enthalten.

---

1) Linser und Sick, Ueber das Verhalten der Harnsäure und Purinbasen im Urin und Blut bei Röntgenbestrahlungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 89. S. 413 u. ff.

Digitized by Google

Tabelle IV.

Datum	Urinmenge 24 stündig	Gesammt-N 24 stündig	Harnsäure-N	Harnsäure in g	Purin-Basen-N	Harnsäure-+ Basen-N	Harnsäure-N : Basen-N	Harnstoff-N	Aminosäuren-N	Harnstoff-N in pCt des Gesammt-N	Aminosäuren-N in pCt. des Gesammt-N	Bemerkungen
						I. Periode.						
27. 1.	1400	8,036	0,051	0,153	0,0127	0,0637	4,0	6,871	0,169	85,5	2,1	–
28. 1.	1660	8,506	0,0614	0,1842	0,0089	0,0703	6,9	7,417	0,153	87,2	1,8	–
29. 1.	2170	7,839	0,0846	0,2538	0,0109	0,0955	7,8	6,709	0,243	85,6	3,1	–
30. 1.	2100	9,232	0,0794	0,2382	0,0065	0,0859	12,2	8,033	0,212	87,0	2,3	–
31. 1.	1700	9,615	0,0714	0,2142	0,0071	0,0785	10,6	8,279	0,162	86,1	1,7	–
1. 2.	1500	8,130	0,0672	0,2016	0,0067	0,0739	10,0	—	—	—	—	–
2. 2.	1440	8,870	0,0685	0,2055	0,0101	0,0786	6,8	7,771	0,115	87,6	1,3	–
3. 2.	1940	8,039	0,0592	0,1776	0,0095	0,0687	6,2	7,106	0,168	88,4	2,1	–
4. 2.	1300	8,625	0,0789	0,2367	0,0062	0,0851	12,7	7,573	0,164	87,8	1,9	–
Durchschnitt		8,543	0,0691	0,2072	0,0087	0,078	8,6	7,47	0,173	87,0	2,0	–
						II. Periode.						
5. 2.	2200	9,924	0,1368	0,4104	0,0123	0,1491	11,1	8,783	0,198	88,5	2,0	3 g U = 1, per os.
6. 2.	1320	7,170	0,0843	0,2529	0,0103	0,0946	8,2	6,467	0,115	90,2	1,6	3 g U = 1, per os.
7. 2.	2000	9,520	0,0874	0,2622	0,0045	0,0919	19,4	8,311	0,190	87,3	2,0	–
Durchschnitt		8,871	0,1028	0,3085	0,0090	0,1118	12,9	7,854	0,168	88,7	1,9	–
						III. Periode.						
8. 2.	2000	7,840	0,0941	0,2823	0,0122	0,1063	7,8	—	—	—	—	–
9. 2.	2400	9,813	0,0903	0,2709	0,0202	0,1105	4,5	—	—	—	—	–
10. 2.	1800	7,762	0,0882	0,2646	0,0146	0,1028	6,0	—	—	—	—	–
11. 2.	1620	8,163	0,0771	0,2313	0,0118	0,0889	6,5	—	—	—	—	–
12. 2.	1500	8,064	0,0811	0,2433	0,0084	0,0895	9,7	—	—	—	—	–
13. 2.	1800	8,014	0,0857	0,2571	0,0086	0,0943	9,8	7,221	0,168	90,1	2,1	–
14. 2.	2140	8,988	0,1112	0,3336	0,0090	0,1202	12,4	7,792	0,180	86,7	2,0	–
Durchschnitt		8,378	0,0897	0,2690	0,0121	0,1018	8,1	—	—	88,4	2,1	–
						IV. Periode.						
15. 2.	1960	10,921	0,1109	0,3327	0,0109	0,1218	10,2	9,556	0,447	87,5	4,1	20 g Glykose = 3,54 g des
16. 2.	1920	10,645	0,1034	0,3102	0,0118	0,1152	8,8	9,389	0,426	88,2	4,0	
17. 2.	2030	9,891	0,0952	0,2856	0,0140	0,1092	6,8	8,912	0,178	90,1	1,8	–
18. 2.	2020	9,538	0,0940	0,2820	0,0122	0,1062	7,7	8,784	0,143	92,1	1,5	–
19. 2.	2060	8,152	0,0836	0,2508	0,0179	0,1015	4,6	—	—	—	—	–
Durchschnitt		9,869	0,0974	0,2922	0,0134	0,1108	7,6	—	—	89,5	2,9	–
						V. Periode.						
20. 2.	2140	10,306	0,0719	0,2157	0,0132	0,0851	5,4	8,812	0,546	85,5	5,3	15 g Alan os = 2,36 g
21. 2.	2120	7,043	0,0712	0,2136	0,0119	0,0831	6,0	6,198	0,106	88,0	1,5	–
22. 2.	2050	8,528	0,0689	0,2067	0,0115	0,0804	6,0	—	—	—	—	–
23. 2.	1200	8,290	0,0849	0,2547	0,0118	0,0967	7,2	—	—	—	—	–
24. 2.	2170	8,290	0,0849	0,2547	0,0118	0,0967	7,2	—	—	—	—	–
Durchschnitt		8,491	0,0763	0,229	0,0120	0,0883	6,4	—	—	—	—	–

Digitized by Google

Datum	Urinmenge 24 stündig	Gesammt-N	Harnsäure-N	Harnsäure in g	Purin-Basen-N	Harnsäure-+ Basen-N	Harnsäure-N : Basen-N	Harnstoff-N	Aminosäuren-N	Harnstoff-N in pCt. des Gesammt-N	Aminosäuren-N in pCt. des Gesammt-N	Bemerkungen
						VI. Periode.						
5. 2.	2160	9,193	0,1027	0,3081	0,0142	0,1169	8,8	8,504	—	92,5	—	10 g α-thymonucleins. Natr. = 1,348 g N per os.
6. 2.	2515	9,371	0,1352	0,4056	0,0127	0,1479	9,1	8,246	—	88,0	—	desgl.
7. 2.	1840	9,422	0,1184	0,3552	0,0128	0,1312	9,2	—	—	—	—	Der Koth v. 25. bis 27. 2. wird gesammelt u. auf d. Gehalt an Basen analysirt = 0,0392 g Basen-N.
28. 2.	1660	8,966	0,0823	0,2469	0,0137	0,0960	6,0	—	—	—	—	—
1. 3.	2230	8,742	0,0799	0,2397	0,0122	0,0921	6,5	—	—	—	—	—
2. 3.	1800	8,417	0,0681	0,2043	—	—	—	—	—	—	—	—
Durchschnitt		9,019	0,0978	0,2933	0,0131	0,1168	7,9	—	—	—	—	—

Datum	Urinmenge 24 stündig	Gesammt-N	Harnsäure-N	Harnsäure in g	Purin-Basen-N	Harnsäure + Basen-N	Harnsäure-N : Basen-N	Bemerkungen
				VII. Periode.				
3. 3.	2400	11,328	0,1317	0,3951	0,0227	0,1544	5,8	Vom 3. 3. ab werden d. Kost tägl. 2 Eier zugelegt. Am 3. 3. 10 g Natrium nuclein. Böhringer = 1,335 g N. N-Einnahme (ohne Nucleinsäure) = 42 g N. Verlust durch Koth = 3,56 g (= 8,5 pCt.)
4. 3.	2280	10,458	0,1021	0,3063	0,0166	0,1187	6,2	
5. 3.	2110	9,808	0,1028	0,3088	0,0218	0,1246	4,7	
6. 3.	2450	9,359	0,1063	0,3189	0,0102	0,1165	10,4	
Durchschnitt		9,988	0,1107	0,3322	0,0178	0,1285	6,8	—
				VIII. Periode.				
7. 3.	2350	9,187	0,0919	0,2757	0,0066	0,0985	13,9	20 g benzoesaures Natron per os.
8. 3.	1850	8,994	0,0621	0,1863	0,0104	0,0725	6,0	—
9. 3.	4340	9,722	0,0972	0,2916	0,0109	0,1081	8,9	—
10. 3.	$\frac{}{2}$	9,722	0,0972	0,2916	0,0109	0,1081	8,9	—
Durchschnitt		9,406	0,0871	0,2613	0,0097	0,0968	9,4	—
				IX. Periode.				
25. 3.	2200	11,135	0,0812	0,2436	0,0130	0,0942	6,2	Tägliche Zulage von Käse zur Nahrung (ca. 100 g).
26. 3.	2000	11,200	0,0766	0,2298	0,0078	0,0844	9,8	—
27. 3.	1900	11,640	0,0713	0,2139	0,0075	0,0788	9,5	—
Durchschnitt		11,325	0,0763	0,229	0,0094	0,0857	8,5	—
				X. Periode.				
28. 3.	2050	11,148	0,0808	0,2424	0,0132	0,0940	6,1	10 g Natr. nucleinic. Böhringer per os = 1,335 g N.
29. 3.	1900	12,608	0,1216	0,3648	0,0095	0,1313	12,8	desgl.
30. 3.	2500	13,650	0,1260	0,3780	0,0245	0,1505	5,1	desgl.
31. 3.	2250	12,150	0,1328	0,3984	0,0151	0,1479	8,8	desgl.
1. 4.	2200	12,656	0,1390	0,4170	0,0210	0,1600	6,6	desgl.
Durchschnitt		12,442	0,120	0,360	0,0127	0,1327	7,9	—

Digitized by Google

Datum	Urinmenge 24 stündig	Gesammt-N 24 stündig	Harnsäure-N	Harnsäure in g	Purin-Basen-N	Harnsäure + Basen-N	Harnsäure-N : Basen-N	Bemerkungen
				XI. Periode.				
2. 4.	2620	12,645	0,1834	0,5502	0,0318	0,2152	5,8	—
3. 4.	2000	12,080	0,1068	0,3204	0,0164	0,1232	6,5	217 ccm Aderlass.
4. 4.	2200	10,780	0,0840	0,2520	0,0101	0,0941	8,4	—
Durchschnitt		11,835	0,1247	0,3742	0,0194	0,1442	6,9	—

V. Schultze, 61jähr. Silberarbeiter. Erkrankte 1883 mit dem ersten typischen Gichtanfalle, 1884 zweiter Gichtanfall mit Betheiligung vieler Gelenke. 1897 neun Wochen in der Charité wegen gichtischer Gelenkbeschwerden und typischer Anfälle behandelt. 1901 ebenfalls typischer Gichtanfall und Behandlung in der Charité. Seit dieser Zeit kein eigentlicher Anfall mehr, wenngleich er noch zuweilen über Schmerzen in den Knie-, Fuss- und Zehengelenken zu klagen hatte. 8 Tage vor seiner jetzigen Aufnahme in die Charité (1906) erneuter Anfall, besonders in den Fuss- und Kniegelenken, ohne Fieber. Nach wenigen Tagen Abklingen der Erscheinungen an den Gelenken, nur im linken Kniegelenk ist noch Schwellung der Kapsel und geringer Hydrops zu constatiren. P. ist ein mittelgrosser, kräftiger Patient mit reichlichem Fettpolster. Lungen ohne Befund. Am Herzen keine Verbreiterung nach links festzustellen, erster Ton an der Spitze unrein. Die Radialarterie leicht rigide, Puls regelmässig, leicht erhöhte Spannung, Blutdruck (nach v. Recklinghausen = 140 bis 200 cm Wasserdruck). Intestinalorgane frei. Urin: Spuren Albumen, spärliches Sediment, keine Cylinder. Im venösen Blute bei purinfreier Diät ist Harnsäure enthalten.

Pat. wird sofort auf purinfreie Diät eingestellt ($1^1/_2$ Liter Milch, 150 g Weissbrod, 100 g Speck, 50 g Butter, 200 g Gemüse, 100 g Kartoffelmus, 2 Eier = ca. 12 bis 13 g N pro die). Zur Zeit des Beginns des Stoffwechselversuches ist der Anfall ganz abgeklungen, nur der Hydrops im linken Kniegelenk besteht noch fort. Während des Stoffwechselversuches treten noch leichtere Schmerzattaquen, nicht aber eigentliche typische Anfälle auf. Nachdem der Patient 14 Tage auf purinfreier Kost gestanden hat, beginnt der Stoffwechselversuch.

Tabelle V.

Tag No.	Urinmenge 24 stündige	N	Harnsäure-N	Harnsäure in g	Purin-Basen-N	Harnsäure- + Basen-N	Harnsäure-N : Basen-N	Harnstoff-N	Aminosäuren-N	Harnstoff-N in pCt. des Gesamt-N	Aminosäuren-N in pCt. des Gesamt-N	Bemerkungen
						I. Periode.						
1.	1800	10,433	0,0857	0,2571	0,0088	0,0945	9,7	9,212	0,261	88,3	2,5	—
2.	2100	11,172	0,0747	0,2241	0,0149	0,0896	5,0	10,124	0,214	90,6	1,9	—
3.	1940	9,769	0,0907	0,2721	0,0070	0,0977	9,3	8,822	0,157	90,3	1,6	—
4.	2750	12,880	0,1117	0,3351	0,0193	0,1310	6,1	11,721	0,258	91,0	2,0	—
5.	2080	10,601	0,0827	0,2451	0,0094	0,0921	8,6	—	—	—	—	—
6.	2500	11,550	0,1274	0,3822	0,0093	0,1337	13,6	10,672	0,185	92,4	1,6	—
7.	1960	9,494	0,1072	0,3216	0,0090	0,1162	11,9	—	—	—	—	Klagen üb. Stechen in der rechten Ferse
8.	2560	10,673	0,1179	0,3537	—	—	—	—	—	—	—	Desgl.
9.	2110	10,109	0,1240	0,3720	0,0095	0,1335	13,1	9,098	0,162	90,0	1,6	—
Durchschnitt		10,742	0,1024	0,307	0,0109	0,111	9,6	—	—	90,4	1,9	—

Digitized by Google

Tag No.	Urinmenge 24stündige	N.	Harnsäure-N	Harnsäure in g	Purin-Basen-N	Harnsäure- + Basen-N	Harnsäure-N : Basen-N	Harnstoff-N	Aminosäuren-N	Harnstoff-N in pCt. des Gesammt-N	Aminosäuren-N in pCt. des Gesammt-N	Bemerkungen
						II. Periode.						
10.	1740	9,473	0,0926	0,2778	0,0082	0,1008	11,3	—	—	—	—	3 g Harnsäure per os = 1 g N
11.	1500	9,240	0,1185	0,3555	—	—	—	8,519	0,185	92,2	2,0	3 g Harnsäure per os = 1 g N
12.	1360	11,043	0,1159	0,3477	0,0106	0,1265	10,9	—	—	—	—	Klagt über Schmerzen in beiden Kniegelenken
13.	1200	8,971	0,0931	0,2793	0,0096	0,0997	9,7	—	—	—	—	Desgl.
14.	2000	13,216	0,1232	0,3696	0,0168	0,1400	7,3	—	—	—	—	linke. Kniegel. stärk. geschwollen
15.	1630	10,679	0,0873	0,2619	0,0114	0,0987	7,4	—	—	—	—	Schmerzen lassen nach
16.	2200	13,552	0,1757	0,5271	0,0092	0,1819	19,1	—	—	—	—	—
Durchschnitt		10,882	0,1152	0,3456	0,0110	0,1246	11,0	—	—	—	—	—
						III. Periode.						
17.	2030	9,156	0,0785	0,2355	0,0105	0,0890	7,5	8,359	0,156	91,3	1,7	2,7 g Ü per os = 0,9 g N; davon wieder gefunden = 1,4 g im Koth
18.	2000	12,208	0,1663	0,4989	0,0108	0,1771	15,4	—	—	—	—	—
19.	1660	10,000	0,1441	0,4323	0,0086	0,1527	16,7	—	—	—	—	—
Durchschnitt		10,455	0,1296	0,3889	0,0100	—	13,2	—	—	—	—	—
						IV. Periode.						
20.	2350	13,752	0,1309	0,3927	0,0145	0,1454	9,1	12,407	0,783	90,2	5,7	20 g Glykokoll per os = 3,546 g N
21.	2220	13,432	0,1150	0,3450	0,0113	0,1263	10,2	12,379	0,373	92,2	2,8	20 g Glykokoll per os = 3,546 g N
22.	2100	11,525	—	—	—	—	—	10,748	0,250	93,3	2,2	—
23.	2240	11,603	0,1090	0,3270	0,0125	0,1215	8,7	—	—	—	—	—
24.	1860	9,281	0,0811	0,2733	0,0104	0,1015	8,8	—	—	—	—	—
Durchschnitt		11,919	0,1115	0,3345	0,0122	0,1237	9,2	—	—	—	—	—
						V. Periode.						
25.	2260	12,062	0,0950	0,2850	0,0120	0,1070	7,9	11,230	0,340	93,1	2,8	15 g Alanin
26.	2100	10,231	0,1147	0,3441	0,0132	0,1279	8,7	9,441	0,113	92,3	1,1	—
27.	2400	12,025	0,1200	0,3600	0,0168	0,1368	7,1	—	—	—	—	—
28.	1100	10,840	0,1116	0,3348	0,0145	0,1261	7,7	—	—	—	—	—
29.	2000	10,840	0,1116	0,3348	0,0145	0,1261	7,7	—	—	—	—	—
Durchschnitt		11,2	0,1106	0,3318	0,0142	0,1248	7,8	—	—	—	—	—

Digitized by Google

Tag No.	Urinmenge 24stündige	N	Harnsäure-N	Harnsäure-N in g	Purin-Basen-N	Harnsäure-N + Basen-N	Harnsäure-N : Basen-N	Bemerkungen
					VI. Periode.			
30.	1200	6,523	0,0907	0,2721	0,0176	0,1083	5,2	Morgens Venaesectio (100 ccm Blut) 10 g α-Thymonucleins-Natr. = 1,348 g N. Schmerzattaque in beiden Knien mit Schwellung.
31.	2410	10,097	0,1722	0,5166	0,0252	0,1974	6,8	10 g α-Thymonucleinsaures Natr. = 1,348 g N. Beide Knie geschwollen und schmerzhaft.
32.	2250	12,279	0,1811	0,5433	0,0394	0,2205	4,6	Die Schmerzen und Schwellungen noch vorhanden.
33.	2350	12,528	0,1428	0,4284	0,0319	0,1747	4,5	Nachlass der Erscheinungen
34.	2200	11,396	0,1423	0,4269	0,0112	0,1535	12,7	Desgl.
35.	2200	11,090	0,1230	0,3690	0,0194	0,1424	6,3	—
Durchschnitt		10,652	0,1420	0,426	0,0241	0,1661	6,7	—
					VII. Periode.			
36.	2000	10,552	0,0944	0,2832	0,0098	0,1042	9,6	10 g Natr. nuclein. Böhringer = 1,335 g N
37.	2660	11,937	0,1489	0,4467	0,0412	0,1901	3,6	Desgl.
38.	2080	11,218	0,0815	0,2445	0,0196	0,1011	4,2	—
39.	2120	11,657	0,0890	0,2670	0,0205	0,1095	4,3	—
Durchschnitt		11,341	0,1034	0,3104	0,0228	0,1262	5,4	—
					VIII. Periode.			
40.	2000	10,954	0,0784	0,2352	0,0140	0,0924	5,6	20 g benzoesäures Natron per os
41.	2120	10,177	0,0950	0,2850	0,0118	0,1068	8,1	—
42.	2000	10,422	0.0774	0,2322	0,0112	0,0886	6,9	—
Durchschnitt		10,518	0,0836	0,2508	0,0123	0,0958	6,9	—

VI. K., 56jähriger Arbeiter, seit 6 Jahren gichtleidend. Vorletzter Anfall vor 2 Jahren, letzter 3 Monate vor seiner klinischen Beobachtung. Leidlicher Ernährungszustand. Kleine Harnsäure enthaltende Tophi an beiden Ohrmuscheln; Heberdensche Knoten an den Fingern. Herz: II. verstärkter Aortenton, linker Ventrikel bis zur Mammillarlinie reichend. Radialis etwas rigide, kräftig gespannter Puls; Urin frei von Albumen. Lungengrenzen erweitert, Schachtelton, diffuse Bronchitis. Pat. steht wegen der Bronchitis in ärztlicher Behandlung, klagt an und ab noch über rheumatische Beschwerden in den Fuss- und Kniegelenken. Seit 8 Tagen ständig auf purinfreier Kost (Milch, Eier, Gemüse, Weissbrod, Butter).

Tabelle VI.

No. des Tages	Urinmenge	Harnsäure in g	No. des Tages	Urinmenge	Harnsäure in g
1	1780	0,262	12	1650	0,273
2	1500	0,330	13	1700	0,286
3	1550	0,248	14	2000	0,268
4	1600	0,279	15	1860	0,321
5	1400	0,289	16	1790	0,304
6	1800	0,290	17	1560	0,274
7	2000	0,278	18	1800	0,267
8	1750	0,234	19	2000	0,288
9	1800	0,267	20	1800	0,312
10	1950	0,312	21	2000	0,248
11	1650	0,265			
			Durchschnitt		0,28

Digitized by Google

VII. E., 49jähriger Mann. Seit 2 Jahren an Gicht leidend. 8 Tage vor seiner Einlieferung typischer Gichtanfall (linke Grosszehe). Der Anfall klingt kurze Zeit danach ab. Innere Organe ohne Befund. Keine Tophi. Pat. wird sofort auf purinfreie Diät gesetzt. 14 Tage später Untersuchung der endogenen Ü-Werthe. Im Blute ist bei purinfreier Diät Harnsäure enthalten.

Tabelle VII.

Tag	Urinmenge	Harnsäure-N	Harnsäure in g	Basen-N	Ü-N : Basen-N
1.	1400	0,0794	0,2382	0,0078	10,2
2.	1420	0,0757	0,2271	0,0099	7,6
3.	2500	0,1050	0,3150	0,0105	10,0
4.	1800	0,0907	0,2721	0,0126	7,2
5.	2200	0,0862	0,2586	0,0123	7,0
6.	2000	0,0896	0,2688	0,0112	8,0
Durchschnitt		0,0878	0,2633	0,0105	8,3

Was zunächst die **Schwankungen des endogenen Harnsäurewerthes bei der chronischen Gicht** betrifft, so sind, wie schon gesagt, die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen zu dürftig, um sich hierüber ein Urtheil bilden zu können. Wir halten aber unsere Beobachtungen für geeignet, diese Frage zu beantworten. Es sei gleich hier hervorgehoben, dass wir mit dem Ausdruck „chronisch" einen Gegensatz zur „acuten Gicht", d. h. dem typischen grossen Anfall ausdrücken wollen, ohne dass damit etwa ausgeschlossen zu sein braucht, dass der chronische Gichtiker an leichteren Attaquen leidet, die sich oft nur durch Schmerzen geltend machen, ähnlich wie der Rheumatiker sie hat. Solche leichteren Schmerzattaquen zeigte beispielsweise unser Fall V, sobald man ihm in irgend einer Form exogenes Harnsäurematerial zuführte, indess ohne dass er darauf mit einem typischen schweren Anfall antwortete. Mit diesem chronischen Stadium ist aber das Stadium der Intervalle zwischen gehäuften acuten Anfällen nicht zu identificiren: jenes ist nur die Ruhe vor dem Sturm, also ein labiler Zustand, während hier sich bei dem Gichtiker gleichsam der stabile Zustand herausgebildet hat.

Beobachtung IV ist während der ganzen Dauer seiner dreimonatlichen Dauer frei von irgend welchen gröberen Schmerzattaquen. Wenn wir hier zunächst die Durchschnittswerthe der einzelnen Perioden gegen einander halten, in denen das Bild der endogenen Harnsäurewerthe ungetrübt ist, so sind die Differenzen in den einzelnen Werthen durchaus keine grossen, sondern in den Breiten, wie man sie auch an länger durchgeführten Versuchen bei normalen Personen unter gleichen Bedingungen antrifft.

Die Tagesschwankungen der einzelnen endogenen Harnsäurewerthe sind ebenfalls durchaus keine erheblichen, ja in manchen Perioden sind die Differenzen zwischen höchsten und niedrigsten Werthen kaum 0,05 g Ü gross, während sie in anderen Perioden allerdings mitunter eine Breite von 0,1 erreichen; aber derartige Differenzen finden sich auch bei Gesunden, so dass man von diesem über drei Monate beobachteten Falle von chronischer Gicht mit nur geringen Beschwerden von Seiten seiner

Digitized by Google

Tabelle VIII.

Endogener Harnsäurewerth als Durchschnitt	der Periode	Dauer der Periode
0,2072	I.	9 Tage
0,2690	III.	7 „
0,2922	IV.	5 „
0,2290	V.	5 „
0,2613	VII.	4 „
0,229	VIII.	3 „

Gelenke sagen kann, dass sich die Constanz des endogenen Harnsäurewerthes durchaus normal verhält.

Eine ähnliche Constanz, d. h. also nur geringe Schwankungen in den endogenen Harnsäurewerthen der einzelnen Tage weist auch die Beobachtung VI auf an einem chronischen Gichtiker, der ebenfalls nur über leichtere rheumatische Beschwerden in seinen Gelenken klagte, im Uebrigen aber gar nicht wegen seiner Gicht in Behandlung stand. Die Differenz der höchsten und niedrigsten Harnsäurewerthe übersteigt auch hier nicht den Werth von 0,1 g Ü.

Etwas anders verhält sich unsere Beobachtung V. Wenn auch hier im Verlaufe der 42tägigen Beobachtung kein eigentlich grosser Gichtanfall aufgetreten ist, so finden sich doch einige leichtere Attaquen verzeichnet, wie z. B. in Periode I. Hier ist denn auch die Differenz der höchsten und niedrigsten endogenen Harnsäurewerthe bereits 0,15 g Ü, indem der höchste Werth in die Zeit fällt, wo der Patient über Schmerzen klagt. Wir dürfen darum wohl derartige grössere Schwankungen in den täglichen endogenen Harnsäurewerthen auf Störungen setzen, die mit dem eigentlichen Gichtanfall nahe verwandt sind. Auffallend ist nun, dass trotzdem in dieser Beobachtung in verschiedenen Perioden der Durchschnittswerth der endogenen Harnsäure constant bleibt, bis auf die

Tabelle IX.

Endogener Harnsäurewerth als Durchschnitt	der Periode	Dauer der Periode
0,307 g	I.	9 Tage
0,335 g	IV.	5 „
0,332 g	V.	5 „
0,251 g	VIII.	3 „

achte Periode, wo der endogene Harnsäurewerth sinkt. Dieses Sinken steht, wie wir weiter unten noch ausführen werden (cf. das Verhalten der exogenen Harnsäure), wahrscheinlich mit einem leichteren Gichtanfall in Beziehung, den der Patient in der Periode VI erlitten hat und dessen Einfluss sich noch über die siebente und achte Periode erstreckt. Wir meinen daher, dass auch hier bei der chronischen Gicht selbst leichtere Gichtattaquen die endogene Harnsäurecurve zu beeinflussen im Stande sind.

Digitized by Google

Ueber die **Grösse der Harnsäureausscheidung** der Gicht sagt Minkowski noch 1903:

1. „Die tägliche Harnsäureausscheidung bewegt sich bei Gichtischen in der anfallsfreien Zeit im Allgemeinen innerhalb derselben Grenzen wie bei Gesunden.

2. Auch bei chronischer Gicht, selbst in solchen Fällen, die mit reichlichen Uratablagerungen einhergehen, ist eine constante Abweichung von der normalen Grösse der Harnsäureausscheidung in einer bestimmten Richtung nicht mit Sicherheit zu constatiren."

Indessen bezogen sich diese Schlussfolgerungen auf die bis dahin vorliegenden Untersuchungen an Gichtikern, deren Nahrung nicht purinfrei gehalten wurde; eine einwandfreie Beurtheilung der Harnsäureausscheidung ist aber nur unter Benutzung des endogenen Harnsäurewerthes möglich. Für die chronische Gicht liegen immerhin eine grössere Reihe von derartigen Werthen vor, die aber meist nur Durchschnittswerthe weniger Tage darstellen. So von Kaufmann und Mohr.[1])

1. und 2. Beobachtung 0,660—0,640—0,623—0,613 (Durchschnitt 0,633), 4 Wochen später 0,427, 0,436, 0,478, 0,505 (Durchschnitt 0,462).

3. Beobachtung 0,375, 0,382, 0,376 (Durchschnitt 0,378).

4. Beobachtung 0,357, 0,441, 0,414, 0,381, 0,363 (Durchschnitt 0,391).

Es liegen diese Werthe innerhalb der Norm zwischen 0,3—0,6, nur in der ersten Beobachtung sogar über dem normalen Werth, was vielleicht darauf zurückzuführen war, dass dieser Patient eine Phthise mit Temperatursteigerungen hatte, an der er auch bald starb.

von Noorden giebt in der zweiten Auflage seines Handbuches der Pathologie des Stoffwechsels eine Reihe theils eigener, theils fremder Untersuchungen des endogenen Harnsäurewerthes an, die wir hier, soweit sie chronische Fälle betreffen, anführen, um eine Uebersicht über das bisher bekannte Material zu geben. (Es sind dabei nur die Werthe angeführt, die den Durchschnitt von mehr als drei Tagen darstellen.)

Tabelle X.

No.	Autor	Harnsäure	Durchschnitt aus Tagen
5.	B. Laquer	0,213	6
6.	H. Strauss	0,362	6
7.	Soetbeer	0,279	3
8.	Derselbe	0,396	3
9.	von Noorden und Schliep	0,462	4
10.	von Noorden	0,310	5
11.	Derselbe	0,321	4
12.	Derselbe	0,402	3
13.	Schliep	0,416	3
14.	Derselbe	0,415	11
15.	Derselbe	0,346	12
16.	Derselbe	0,449	4
17.	Derselbe	0,578	3
18.	Derselbe	0,393	5

1) Beiträge zur Alloxurkörperfrage und zur Pathologie der Gicht. D. Arch. für klin. Med. Bd. LXXIV.

Digitized by Google

Hierzu kommen alsdann noch von Untersuchungen jüngeren und jüngsten Datums die von Eschenburg[1]), Pollak[2]) und Hirschstein[3]), welch' Letzterer allerdings eine Methode der Harnsäurebestimmung angewandt hat, die seine Harnsäurewerthe nicht gleich sicher erscheinen lassen, wie die nach der altbewährten Silber- bezw. Kupferfällung ausgeführten der anderen Autoren. Die einzelnen Tageswerthe in den Hirschstein'schen Zahlen schwanken ganz auffallend.

Tabelle XI.

No.	Autor	Harnsäure	Durchschnitt aus Tagen
19.	Eschenburg	0,03	6
20.	Derselbe	0,24	10
21.	Pollak	0,229	6
22.	Derselbe	0,269	3
23.	Hirschstein	0,06	4
24.	Derselbe	0,153	24

Hieran reihen sich dann unsere jetzigen Beobachtungen.

Tabelle XII.

No.	Fall No.	Endogener Harnsäurewerth	Durchschnitt aus Tagen
25.	IV.	0,248	31
26.	V.	0,306	22
27.	VI.	0,280	21
28.	VII.	0,263	6
29.	XI.	0,127	6
30.	XIII.	0,314	3

Schon in früheren Untersuchungen war es uns aufgefallen, dass, wenn der Gichtiker aus dem acuten Anfalle, in dessen Harnsäureausschwemmungsperiode der endogene Harnsäurewerth hoch liegt, in das eigentliche chronische Stadium übergeht, dass dann (ganz abgesehen vom II. Depressionsstadium) der endogene Harnsäurewerth kleiner wird und unter die Norm sinken kann[4]). Es ist auch anderen Autoren aufgefallen, dass die Gichtiker oder wenigstens ein Theil der Gichtiker auffallend niedrige Werthe der endogenen Harnsäure aufweisen. So berichtet z. B. Umber[5]) von einer hereditär gichtischen Frau, die während 80tägiger Untersuchungen eine auffallend niedrige endogene Purinkurve aufwies (geringere Werthe als 0,3 g Harnsäure). Pollak (l. c.) vermerkt ebenfalls in seinen oben angeführten Untersuchungen die auffallend niedrigen endogenen Harnsäurewerthe und v. Noorden (Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, II. Aufl.) sagt S. 153 von den endogenen Harnsäure-

1) Münch. Med. Woch. 1905. S. 2263.
2) Pollak, D. Arch. f. klin. Med. 88 Bd.
3) Zeitschr. f. exp. Path. u. Th. Bd. IV. H. 1.
4) cf. hierzu Brugsch, Diese Zeitschrift. II. Bd.
5) Disscussionsbemerkung. Münch. med. Woch. 1906. S. 2581.

Digitized by Google

werthen aus, dass sie zwar innerhalb der normalen Breite lägen, „doch lässt sich nicht verkennen, dass sie, abgesehen von den Anfallsperioden, sich eher der unteren als der oberen Grenze nähern".

Wenn wir nunmehr alle Werthe zusammennehmen, die wir oben aufgeführt haben und die endogenen Harnsäurewerthe in Gruppen von 0,0—0,3, von 0,3—0,4 und 0,4—0,6 und mehr als 0,6 g Harnsäure theilen, dann kommen wir zu folgenden Resultaten jener 30 Beobachtungen:

I. Unternormale niedrige Werthe (zwischen 0,0—0,3) = 12,
II. Niedrige normale Werthe (zwischen 0,3—0,4) = 10,
III. Hohe normale Werthe (zwischen 0,4—0,6) = 7,
IV. Uebernormal hohe Werthe (über 0,6) = 1.

Das heisst also, man findet bei der chronischen Gicht in 40 pCt. unternormale endogene Werthe, in 33,3 pCt. niedrige normale Werthe, in 23,3 pCt. hohe normale Werthe und in 3,3 pCt. übernormale Werthe. Aber gerade der erste Fall aus der Beobachtung von Kaufmann und Mohr ist, wie oben schon hervorgehoben, nicht als ein uncomplicirter Fall von chronischer Gicht anzusehen und darf daher vielleicht ganz aus der Statistik ausscheiden, wodurch sich die Statistik folgendermaassen verschiebt: unternormale **43 pCt.**, niedrignormale **36 pCt.**, hohe normale **21 pCt.**

Wir können also aus diesen Beobachtungen schliessen, **dass der endogene Harnsäurewerth durchschnittlich bei der Gicht nicht erhöht, sondern erniedrigt ist**, und wenn wir diese Thatsache der anderen gegenüberstellen, welche wir in unserer ersten Mittheilung niedergelegt haben, dass der endogene Blutharnsäurewerth auch bei der chronischen Gicht gegenüber der Norm erhöht ist, so haben wir zunächst einen Gegensatz aufgedeckt in dem Verhältniss: endogene Blutharnsäure und endogene Harnsäure des Urins gegenüber der Leukaemie, Pneumonie, bei der Röntgenbestrahlung etc.; hier sind beide gleichsinnig erhöht, bei der Gicht nur die Blutharnsäure, die Urinharnsäure dagegen erniedrigt; dieses Verhalten tritt besonders deutlich in unseren Beobachtungen an den Fällen IV, V, VII, XI und XIII zu Tage.

Es ist das Nächstliegende, die Nieren für jene Disharmonie verantwortlich zu machen, und in der That hat ja schon Garrod als erster, wenn auch mit fehlerhaften Methoden und unvollkommenen Versuchsanordnungen, als er neben der Vermehrung der Blutharnsäure eine Verminderung der Urinharnsäure gefunden zu haben meinte, die Nieren als das Organ bezeichnet, das die Harnsäure im Blute zurückhält, und über diese Ansicht sind, trotzdem man in späteren Untersuchungen Garrod's Beobachtungen durchaus nicht in vollem Umfange bestätigen zu können vermeinte, auch die meisten späteren Untersucher nicht hinweggekommen, so z. B. Magnus-Levy, Minkowski[1]): „Es ist nach allem vorläufig als das Wahrscheinlichste zu bezeichnen, dass die Erhöhung des Harnsäuregehaltes im Blute bei der Gicht als die Folge einer gehemmten Ausscheidung dieser Substanz durch die Nieren zu betrachten ist"; ferner

1) Die Gicht. Wien 1903.

Digitized by Google

Strauss[1]), wenngleich neuerdings v. Noorden[2]) diesen Standpunkt nicht so unumwunden acceptirt. („Schliesslich dürfen auch der Harnsäuregehalt des Blutes und die Ansammlung der Harnsäure in den Tophi als „Stauung" gedeutet werden, wobei es allerdings dahingestellt bleibt, ob die Stauung zustande kommt, weil die Austrittspforte (Nieren) verlegt ist oder weil die Harnsäure durch chemische Affinitäten verlegt wird. Ich halte es für practisch wichtig, als Arzt auf dem Standpunkt zu verharren, dass der Gichtkranke zu Harnsäureretention neigt, d. h. die Harnsäure, die er bildet, schwerer als der Gesunde wieder abgibt").

Wir werden bereits in dem nächsten Kapitel über die exogene Harnsäure zeigen, dass wir sehr gewichtige Gründe gegen die Auffassung haben, dass die Niere für die Harnsäure des Blutes undurchlässiger bei der Gicht geworden sei, eine Auffassung, die doch an und für sich etwas äusserst Gezwungenes an sich hat, wenn man bedenkt, dass Nieren, die klinisch als intact zu bezeichnen sind, die also weder Cylindrurie noch Albuminurie aufweisen, wo ferner die functionelle Thätigkeit klinisch als normal zu bezeichnen ist, dass da gerade für die Harnsäure in ganz elektiver Weise eine Insufficienz der Ausscheidung bestehen soll!

So sind wir denn, wie in den nächsten Kapiteln auseinandergesetzt und bewiesen, hier aber vorausgenommen werden soll, zu der Anschauung gelangt, dass sich bei der Gicht — es sei denn, dass Complicationen mit klinisch schweren Nephritiden bestehen — die Nieren gegenüber der Harnsäuredurchlässigkeit nicht anders wie in der Norm verhalten, dass dagegen die Erhöhung der endogenen Blutharnsäure auf das Niveau von 1—3 mg Ü, wie wir es bei der Gicht finden, bedingt ist durch eine Verlangsamung des Harnsäurestoffwechsels; damit gewinnt aber der meist niedrig anzutreffende endogene Harnsäurewerth bei der Gicht eine tiefere Bedeutung. Wenn die Nieren nicht als die Ursache anzusehen sind, so ist dieser niedrige endogene Harnsäurewerth bei der Gicht der Ausdruck dafür, dass die Harnsäurebildung, d. h. die gesamte endogen gebildete Harnsäure, von der ein Theil bekanntlich zerstört wird, ein Theil dagegen, den wir den endogenen Werth nennen, ausgeschieden wird, in der Gicht meist verringert ist, seltener sich dagegen in höheren normalen Werthen bewegt.

Es tritt die Frage an uns heran: haben die höheren resp. niederen Werthe irgend eine Beziehung zur Schwere des Krankheitsprocesses, zum Verlauf und der Art der Stoffwechselstörung? Die Frage kann unsererseits zunächst noch nicht in völlig befriedigender Weise beantwortet, noch weniger die Antwort in der Literatur gefunden werden. Doch will es uns scheinen, als ob gerade die chronisch schweren Fälle mit niedrigeren endogenen Harnsäurewerten einhergehen, während die leichteren Fälle Werthe aufweisen, die mehr im Bereiche des Normalen liegen. Auffällig ist aber eines: dass nämlich in einigen bis jetzt untersuchten Fällen von Bleigicht die endogenen Werthe auffällig tief lagen, oft so tief, dass man an fehlerhafte Werthe glauben möchte. So ist

1) Würzburger Abhandlungen. Bd. II. 1902.
2) Handbuch der Path. d. Stoffwechsels. II. Bd. 2. Aufl. S. 180.

Digitized by Google

der in unserer Tabelle XI unter No. 19 angeführte Werth von Eschenburg (0,03 g Ü) von einem Gichtiker gewonnen, der Decorationsmaler war, also wohl mit Bleiweiss etc. zu thun hatte. Pollak (l.c. S. 231) findet bei einem 64jährigen Maler, einem schweren Gichtiker mit häufigen Anfällen, der früher mehrmals Bleikolik gehabt hatte, einen Werth von 0,061 g Ü, und wir finden (Tab. XVI, Beobachtung No. XI) gleichfalls bei einem schweren Bleigichtiker 0,127 g Ü als endogenen Werth! Auch ein Fall Hirchstein's (s. unsere Tab. XI, No. 23) weist den eminent niedrigen Werth von 0,06 g Ü auf, indes ist nicht zu ersehen, ob es sich dabei um einen Fall von Bleigicht handelt.

Man dürfte zunächst geneigt sein, diese auffällig tiefen Werthe als Folge von Complicationen mit Schrumpfnieren anzusehen, wie sie ja bei chronischen Bleiintoxicationen sehr häufig sind, doch sprachen weder in unserem Falle noch, soweit ersichtlich, in den Fällen der beiden anderen Autoren, die klinischen Erscheinungen für derartige Nierenerkrankungen, wenn vielleicht auch die Nieren nicht ganz intact zu nennen waren. Es scheint vielmehr, als ob das Blei eine ganz specifische Beeinflussung der harnsäurebildenden Fermente hat, wie aus einem Stoffwechselversuche hervorgeht, den wir an einem bleivergifteten Hunde angestellt haben. Es ist da ersichtlich, wie unter dem Einflusse des Bleies die Harnsäureausscheidung sich verringert, dafür die Purinbasenausscheidung ansteigt, ein Verhalten, das nicht anders — wir werden im Kapitel „Purinbasen" noch darauf zurückkommen — gedeutet werden kann, als dass die Harnsäureproduction in Folge Schädigung des ganzen fermentativen Apparates bei der Bleivergiftung sinkt.

(Beob. VIII.) Bleiversuch am Hunde (Mittelgrösse).

Das Blei wurde zusammen mit der Nahrung als Plumbum carbon. purissim. neutr. gereicht. Die Nahrung bestand aus gemischter Kost.

Tabelle XIII.

Tag	Bleigaben in g	Gesammtmenge	Gesammt-Stickstoff	Harnsäure	Basen	Harnsäure zu Basen	
1.		1010	6.67	0,159	0,078	2,0 : 1	
2.		1020	3,98	0,173	—		
3.		1180	5,21	0,120	0,033	3,7 : 1	
4.	1,0	1080	5,41	0,248	0,013	19,0 : 1	
5.	1,0	820	4,62	0,233	0,029	8,0 : 1	
6.	1,0	875	6,63	0,149	0,037	4,0 : 1	
7.	1,0	665	8,27	0,098	0,071	1,4 : 1	
8.	2,0	760	6,25	0,111	0,033	3,4 : 1	
9.	2,0	660	5,31	0,126	0,03	4,2 : 1	
10.	2,0	1060	5,04	0,119	0,026	4,6 : 1	
11.	2,0	—	—	—	—		
12.	2,0	760	5,84	0,116	0,043	2,7 : 1	
13.	2,0	940	8,16	0,103	0,040	2,6 : 1	
14.	2,0	470	5,01	—	—		
15.	—	350	5,46	0,037	0,033	1,1 : 1	totale Anorexie, Obstipatio
16.	—	1170	8,67	0,077	0,053	1,5 : 1	„
17.	2,0	1100	5,75	0,073	0,063	1,2 : 1	etwas Wurst, „
18.	—	440	1,76	0,024	0,016	1,5 : 1	
19.	—	390	1,176	Spuren			
20.	Exitus letalis						

Digitized by Google

Man sieht hier, wie gesagt, unter dem Einfluss des Bleies die Harnsäurewerthe kleiner werden und ähnlich wie in den früheren Versuchen Lüthje's, dessen Methodik (Krüger-Wulff'sche Bestimmung) allerdings, wie sich später zeigte, nicht verlässlich war, die Purinbasen relativ zur Harnsäure ansteigen. Unsere folgende Beobachtung aber zeigt, dass nicht jede Bleivergiftung (hier die Bleikolik) zu niedrigen Harnsäuren- und relativ hohen Basenwerthen führt: Hier sind im Gegentheil, ohne dass Fieber bestand, die Harnsäurewerthe sehr hohe, weit höhere als sie unter gleichen Umständen als endogene bei normalen Menschen und im Hunger gefunden werden.

IX. 22jähriger Monteur, früher mit Legen von Bleirohren beschäftigt. Bleikolik mit leichtem Icterus. Temperatur nie über 37,5. In den ersten sechs Tagen der Versuchswoche Kolikanfälle. Drahtpuls.

Im Urin wurde mittelst Methode Lehmann (Zeitschr. f. physiol. Chem. 1882. No. 6) mehrmals auch noch am letzten Tage Blei nachgewiesen.

Tabelle XIV.

Tag	Nahrung	Urinmenge	Spec. Gew.	Harnsäure	Harnsäure N	Basen-N	Harnsäure-N : Basen-N	Blut	Bemerkungen
1.	Totale Anorexie;	670	1020	0,917	0,306	0,034	9,0 : 1	L=5200	Häufiges Erbrechen
2.	höchstens 1/4 Lit.	390	1025	0,488	0,163	0,029	6,3 : 1		1 Mal Erbrechen
3.	Milch	850	1021	0,887	0,296	0,044	6,7 : 1	Hb=9,8 E=4100000 L=6300	
4.	1 1/2 Lit. Milch, 2	850	1024	0,768	0,256	0,029	8,8 : 1		
5.	Semmeln, 1 Port.	860	1020	0,586	0,195	0,030	6,5 : 1		
6.	Suppe	1000	1014	0,252	0,084	0,011	7,6 : 1	L=8000	
7.	Gew. Kost	2300	1011	0,654	0,218	0,016	13,6 : 1		

Es bedarf daher, wie wir betonen möchten, die Frage der Bleiwirkung auf der Purinstoffwechsel sowohl klinisch wie experimentell noch weiterer Vertiefung.

Die exogenen Harnsäurewerthe.

Dass die exogenen Harnsäurewerthe bei der Gicht, d. h. also die auf Zufuhr nucleinreichen Nährmaterials zu dem endogenen Werthe sich hinzu addierende Harnsäure sich anders verhält wie beim Gesunden (d. h. geringer sind und die Ausscheidung protrahirter verläuft), haben die Untersuchungen Kaufmann's und Mohr's, Soetbeer's, Brugsch's u. a. zur Evidenz gezeigt. Brugsch (l. c.) zeigte ferner, dass in den sogenannten Depressionsstadien den der Gichtanfälle naheliegenden Zeiten die Ausscheidung der exogenen Harnsäurewerthe besonders gering ist, und dass sie nach den Anfällen grösser wird. Neuerdings hat von Noorden[1])

1) Handbuch der Pathol. d. Stoffwechsels. II. Bd. 2. Aufl. S. 157.

Digitized by Google

in dieser Hinsicht ein völlig überzeugendes Material beigebracht. An einer grossen Reihe von Fällen konnte er nachweisen, dass

1) ganz spontan Zeiten guter und Zeiten schlechter (exogener) Harnsäureausscheidung vorkommen;

2) dass in der zeitlichen Nachbarschaft von Gichtparoxysmen die Ausscheidung besonders stark verlangsamt und herabgesetzt ist;

3) dass auf kleinere Mengen Purinkörpereinfuhr die Reaction gut sein kann, während sie auf grössere schlecht ist;

4) dass längere Darreichung purinarmer Kost die Eliminationsfähigkeit für Harnsäure steigern kann.

Diese Untersuchungen, die stets mit groben Durchschnittswerthen rechnen, da der Nucleingehalt der verabreichten Nahrung aus Durchschnittswerthen angenommen wird, obwohl er doch wechselnd und deshalb uncontrollirbar ist, gewinnen erst an Sicherheit und Bedeutung durch Einführung der Nucleinsäure in den Stoffwechselversuch.

Ehe wir nun auf unsere in diesem Sinne angestellten Versuche bei der chronischen, anfallsfreien Gicht eingehen, halten wir es für nothwendig, noch kurz die intermediären Stoffwechselvorgänge zu bewerthen, die bei derartigen Nucleinsäureversuchen mitspielen: so muss zunächst die Nucleinsäure resorbirt, dann in der Darmwand und vielleicht in den anderen Organen durch ein Ferment (Nuclease) gespalten werden; weiter werden die ammoniakhaltigen Basen Adenin und Guanin durch ein Ferment (Purindesamidase-Schittenhelm) desamidisirt und das gebildete Xanthin bezw. Hypoxanthin durch eine Xanthinoxydase in Harnsäure übergeführt; die Harnsäure schliesslich durch das urikolytische Ferment zum Theil zerstört und in Harnstoff bezw. Ammoniak verwandelt, zum Theil unverändert durch die Nieren wieder ausgeschieden. Wir haben also eine Summe von ganz verschiedenartigen fermentativen Prozessen, die die Nucleinsäure, bis sie zu den Endproducten abgebaut ist, zu durchlaufen hat, die wir aber gar nicht übersehen können, wenn wir oben Nucleinsäure in den Körper hereinbringen und unten die Harnsäure auffangen.

Wenn wir aus dem sog. exogenen Harnsäurestoffwechsel auf den endogenen Harnsäurestoffwechsel Rückschlüsse ziehen wollen, dann müssen wir versuchen, uns nicht nur Anhaltspunkte über die Harnsäureelimination, sondern vor allem neben der Harnsäurezerstörung auch über die Grösse der Harnsäurebildung zu verschaffen. Theoretisch wäre es am einfachsten, die Grösse der Harnsäurezerstörung (exogene Ü) dadurch zu bestimmen, dass wir reine Harnsäure verfüttern, wir werden aber weiter unten zeigen, welchen Schwierigkeiten in der Beurtheilung derartige Versuche ausgesetzt sind. Die Grösse der Harnsäurebildung liesse sich sodann in einwandsfreierer Weise dadurch zeigen, dass man statt Nucleinsäure Xanthin, Hypoxanthin, weiter dann Adenin und Guanin einzeln verfüttert, schliesslich auch methylirte Purine und die Menge der ausgeschiedenen Basen bezw. Harnsäure und Harnstoff bestimmt. Derartige Versuche sind unsererseits im Gange; wenn wir sie zur Zeit noch nicht abgeschlossen vorlegen können, so liegt es an der Schwierigkeit des darzustellenden Materiales; wir werden in einer späteren Mittheilung diese Lücke ausfüllen.

Digitized by Google

Will man aus der Nucleinsäureverfütterung wenigstens einige entfernte Anhaltspunkte für die Harnsäurebildung und die Harnsäurezerstörung erlangen, dann müssen wir, abgesehen davon, dass wir den Resorptionscoefficienten kennen müssen, neben dem Ablauf der Harnsäure- und der Harnstoffausscheidung, auch den Ablauf der Purinbasenausscheidung kennen lernen. Denn durch letztere erfahren wir, ob viel oder weniger Basen umgesetzt worden sind resp. wie lange die Vermehrung der Basen bei exogener Purinzufuhr anhält. Diese Dinge werden wir eingehender noch im letzten Capitel „Purinbasen" besprechen. Jedenfalls darf man sich von vornherein sagen, dass die Kenntniss der Menge der ausgeschiedenen Harnsäure in Beziehung zum eingenommenen Purin-N als solche nur heuristischen Werth hat.

Wir haben nun in mehreren Fällen bei den Gichtikern zunächst Harnsäure (chemisch reine) zur Nahrung verfüttert unter Verfolgung der N-Curve und Harnsäurecurve. Hier ist aber von vornherein grosse Vorsicht in der Beurtheilung nothwendig, insofern als die Harnsäure ausserordentlich schlecht resorbirt wird.

In der Beobachtung V (Gichtiker Schultze) wurde in der III. Periode 2,7 g Ü per os gegeben. Der in dieser Periode (drei Tage) gesammelte Koth wurde mit 5 proc. H_2SO_4 aufgeschlossen und dann in üblicher Weise die Harnsäure mit $CuSO_4$ und Bisulfit zweimal gefällt. Wir gewannen 1,4 g Harnsäure wieder, trotzdem die Verweildauer des Kothes im Darme gerade hier eine sehr grosse war (4—5 Tage). Wir heben diesen Umstand ganz besonders hervor, weil die Zerstörbarkeit der Harnsäure durch Bacterien in den Fäces innerhalb und ausserhalb des Körpers eine sehr grosse ist. Es stellen also die wiedergefundenen 52 pCt. nur einen Minimalwerth vor. Der wirkliche Resorptionscoefficient ist wahrscheinlich sehr gering, das stimmt auch mit Versuchen am Hunde überein. Der normale Koth enthält im Uebrigen bei purinfreier Diät keine Harnsäure. Bei Betrachtung der Harnsäurecurve zeigt sich nun hier 2 Tage nach der Harnsäureverfütterung eine Vermehrung der Harnsäuremenge, die mit um so mehr Wahrscheinlichkeit auf die enteral zugeführte Harnsäure zurückzuführen ist, als das Ansteigen des Coefficienten Harnsäure-N : Basen-N von dem Werth 7,5 auf Werthe 15,4 und 16,7 zur Zeit der Harnsäurevermehrung und darauf Abfallen auf 9,1 etc. beweisen, dass die Purinbasen zu der Bildung der Harnsäurevermehrung in gar keiner Beziehung stehen. Die „exogene Harnsäure" beträgt in der III. Periode gegenüber dem endogenen Harnsäurewerth der I. Periode 0,246 g oder 0,082 g Ü-N. Machen wir die — unwahrscheinliche — Annahme, dass die im Stuhle nicht wiedergefundenen Harnsäuremengen also rund 50 pCt. (= 0,45 g N) resorbirt worden seien, so müssten 0,368 aus Harnsäure stammender Harnstoff-N ausgeschieden worden sein. Hierfür giebt uns allerdings die N-Curve keine Anhaltspunkte (der N-Durchschnittswerth dieser Periode = 10,455 gegenüber 10,742 in der I. Periode). Dafür können wir aber in der II. Periode, in der $2 \times 3{,}0$ g Ü verfüttert wurden, mit Bestimmtheit sagen, dass die 2 g Ü-N nicht in der N-Curve zum Ausdruck kommen. Die Mehrausscheidung an N, die etwa auf die Ü zu beziehen wäre, beträgt in der II. Periode gegenüber der I. Periode nur 0,98. Das

Digitized by Google

sind aber für so lange Perioden noch in den Fehlerbreiten liegende Werthe und der Durchschnitt der drei ersten Tage der II. Periode ergiebt sogar gegenüber dem der I. Periode eine negative Bilanz. Betrachtet man die Ü-Ausscheidung an den Harnsäureverfütterungstagen, so steigen die Harnsäurewerthe nur um ein geringes an, 0,2778—0,3555—0,3477 bis 0,2793; gleichzeitig wird aber ein ganz leichter Gichtanfall ausgelöst, der die späteren Harnsäurewerthe am 14., 15., 16. Tage (s. Tabelle) unregelmässig gestaltet. In den ersten Tagen der Harnsäureverfütterung ändert sich der Quotient Harnsäure-N : Basen : N fast gar nicht, man darf daher wohl in Analogie mit dem, was wir oben auseinander gesetzt haben, annehmen, dass hier fast gar keine „exogene Harnsäure" aus der enteralen Harnsäure ausgeschieden worden ist. Dass wir gerade am 16. Tage den Quotienten Harnsäure-N : Basen-N so in die Höhe schiessen sehen, ist darauf zurückzuführen, dass, ähnlich wie beim grossen Gichtanfall, hier auch die Scene der leichten Gichtattaque mit einer Harnsäurefluth abgeschlossen wird, die nur Ausschwemmung im Körper gestaut gewesener und plötzlich disponibel gewordener Harnsäure bedeutet. Man könnte hier auf den Gedanken kommen, die Gichtattaquen auf die resorbirte Harnsäure zurückzuführen. Es ist diese Frage sehr wohl zu ventiliren, denn der Patient stand schon einige Tage vorher unter den Zeichen leichter gichtischer Attaquen, und ein kleiner Anstoss, die Erhöhung des Blut-Harnsäurespiegels um ein geringes, kann vielleicht schon auslösend wirken. Doch halten wir es für unbewiesen und nicht wahrscheinlich, dass die Harnsäurefluth am 16. Tage die Folge etwa zurückgehaltener Harnsäure vom 10. und 11. Tage ist. Finden wir ja auch schon am 9. Tage eine kleine Harnsäurefluth mit Heraufgehen des Quotienten Ü-N : Basen-N, ohne dass exogene Ü-Verfütterung vorangegangen ist.

Wir haben alsdann noch eine Beobachtung an Fall IV (Tab. IV., Gichtiker Tiegel) zur Verfügung. In der II. Periode werden 2 × 3,0 g Ü zur Kost zugelegt. Am ersten Tage der Ü-Zulage Ansteigen des Harnsäurewerthes von 0,2367 g Ü des Vortages auf 0,4104, die Werthe der Nachtage sind 0,2529, 0,2622, der endogene Werth der folgenden nächsten Periode 0,269. Also nur an einem einzigen Tage eine Erhöhung des Harnsäurewerthes, als Ausdruck einer „exogenen Harnsäure". Eine besondere Erhöhung des Harnsäure-N : Basen - N-Quotienten finden wir an diesem Tage nicht, das mahnt allerdings zur Vorsicht in der Beurtheilung, ob wirklich die Harnsäurevermehrung hier die Folge von Ueberschwemmung enteraler Ü ist. Andererseits ist die Erhöhung dieses Harnsäure-Basen-Quotienten am 7. 2. nur die Folge eines abnorm tiefen Basenwerthes.

Wesentlich ist nun, dass die N-Vermehrung in dieser II. (Harnsäure)-periode gegenüber der I. Periode 0,984 g beträgt. Nehmen wir an, dass — im günstigsten Falle — etwa 50 pCt. Harnsäure wirklich resorbirt worden wären, so wäre also hier thatsächlich fast die gesammte resorbirte Harnsäure in kurzer Zeit in Harnstoff umgewandelt, indess scheint dieser Befund um so weniger ausgemacht, als gerade in jenen Tagen die Stickstoffwerthe schwankende sind, so dass, falls man den 1. Tag der III. Periode noch zur II. Periode hinzurechnet, die Bilanz der

Digitized by Google

II. Periode gegenüber der I. Periode nur noch eine Vermehrung von 0,28 g N ergibt. Man kann also nur mit grosser Vorsicht hier die Bilanzen verwerthen.

Wenn man sich die Frage vorlegt, wie verhalten sich Gesunde gegenüber verfütterter Harnsäure, so haben wir es in Anbetracht dreier von Hirschstein (l. c.) veröffentlichter Versuche als müssig erachtet, noch weitere derartige Versuche anzuführen. Wir führen nur ein Beispiel aus Hirschstein's Arbeit an.

	Harnsäure		
1. Tag . . .	0,194		
2. „ . . .	0,153		
3. „ . . .	0,171	. . .	3 g Harnsäure
4. „ . . .	0,282	. . .	3 g „
5. „ . . .	0,425	. . .	3 g „
6. „ . . .	—		
7. „ . . .	0,115		

Also auch hier bei Gesunden nur minimale Ausschläge an den Harnsäurewerthen, genau wie bei den Gichtikern. Man kann also nicht behaupten, dass der Gichtiker sich im Verhältniss zum Gesunden — soweit eine Beurtheilung möglich ist — auch nur um Haaresbreite gegenüber der Zufuhr exogener Harnsäure vom Darm aus anders verhält, und zwar aus dem einfachen Grunde, **weil die Resorption reiner Harnsäure vom Darme aus eine durchaus mangelhafte ist.** Die Harnsäuremengen, die in den Kreislauf durch Resorption etwa gelangen, werden so gut vom Gichtiker wie vom Gesunden eliminirt bezw. es ist nicht von der Hand zu weisen, dass genau beim Gichtiker wie beim Gesunden ein Theil, vielleicht der grössere, zu Harnstoff umgewandelt wird. Für die Annahme, dass der Gichtiker, nicht aber der Gesunde enteral zugeführte Harnsäure „retinire", existirt zunächst kein Anhaltspunkt.

Ueber Versuche mit Nucleinsäureverfütterung liegen schon die Berichte in kleiner Anzahl in der Literatur vor.

Bloch[1]) verwandte eine Hefenucleinsäure von der Fabrik C. Böhringer u. Söhne (Waldhof) mit einem N-Gehalt von 15,35 pCt. und einem Basen-N-Gehalt von 6,58 pCt. Aus vier Normalversuchen ergaben sich für 10 g Nucleinsäure 0,945, 0,826 und 1,03 g und 1,124 g exogene Harnsäure. In Relation zu dem Purinbasengehalt der Nucleinsäure gebracht, waren also von diesem 47,9—56,93 pCt. als Harnsäure wieder ausgeschieden, im Durchschnitt 49,71 pCt.[2]) Niedriger stellen sich hier die Normalwerthe von Pollak[3]) ein, der in zwei Versuchen 30,43 pCt. und 38,2 pCt. des verfütterten Purinbasen-N als Harnsäure-N wiederfand.

Wir haben gleichfalls zunächst zwei Normalversuche ausgeführt, den einen mit α-thymonucleinsaurem Natron, den anderen mit hefenuclein-

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 88.
2) Dieser Werth stimmt mit den von Burian und Schur gefundenen überein.
3) l. c.

Digitized by Google

saurem Natron von der Firma Böhringer (Waldhof), die uns diese Nucleinsäure in freundlichster Weise in grösserer Menge zur Verfügung stellte.

Das α-thymonucleinsaure Natron wurde von uns aus ca. 20 kg Kalbsthymus in einer Modification des Neumann'schen Verfahrens dargestellt. (Wir gewannen etwa 100 g der gereinigten Säure als Na-Salz.)

Die Analyse der sehr leicht wasserlöslichen Substanz ergab einen N-Gehalt von 13,48 pCt. (nach Kjeldahl) und einen Basengehalt von 6,20 pCt. Purin-N.

Der Basengehalt wurde durch Aufschliessen der Substanz mit 5 pCt. H_2SO_4 unter Rückflusskühlung drei Stunden lang, Neutralisirung der H_2SO_4-Lösung, Coagulirung bei schwach essigsaurer Reaction und Kupferfällung des Filtrates (Doppelfällung) ermittelt.

Die Analyse des hefenucleinsauren Natrons ergab einen N-Gehalt von 13,35 pCt. und einen Basen-N-Gehalt von 7,22 pCt.

1. Normalversuch.

X. Schäfer, 16jähriger Jüngling in gutem Ernährungszustande, für sein Alter mittelkräftig entwickelt; 4 Wochen nach Ueberstehen eines Scharlachs. Innere Organe ohne Befund. Urin frei von Albumen; Formelemente sind im Urin nicht vorhanden; seit Ueberstehen des Scharlachs bestand keine Nierenreizung. Seit 8 Tagen ist Pat. auf purinfreie Diät eingestellt.

Tabelle XV.

1. Periode.

No. des Tages	Urinmenge	Gesammt-N 24stündiger	Harnsäure-N	Harnsäure in g	Purin-Basen-N	Harnsäure-N + Basen-N	Harnsäure-N : Basen-N	Bemerkungen
1.	2260	9,998	0,0886	0,2658	0,0057	0,0933	15,6	Gleichmässige purinfreie Kost mit ca. 10—11 g N pro die
2.	2450	9,261	0,0752	0,2256	0,0069	0,0821	10,9	—
3.	2200	9,733	0,0807	0,2421	0,0061	0,0868	13,2	—
Durchschnitt		9,664	0,0815	0,2445	0,0062	0,0877	13,2	—
2. Periode.								
1.	1400	10,683	0,1424	0,4273	0,0570	0,1994	2,5	10 g α-Thymonucleinsaures Natron = 1,348 g N
2.	2600	11,307	0,1944	0,5833	0,0066	0,2010	33,9	10 g α-Thymonucleinsaures Natron = 1,348 g N
3.	1600	11,200	0,2073	0,6220	0,0090	0,2163	23,0	10 g α-Thymonucleinsaures Natron = 1,348 g N
Durchschnitt		11,063	0,1814	0,5441	0,0242	0,2056	19,8	—
3. Periode.								
1.	2600	10,029	0,2252	0,6756	0,0125	0,2377	18,0	—
2.	2060	8,675	0,0600	0,1800	—	—	—	—
3.	2200	9,846	0,0862	0,2586	0,0058	0,0920	15,0	—
Durchschnitt		9,517	0,124	0,3714	0,0092	—	16,5	—

Digitized by Google

Es beträgt hier der normale endogene Harnsäure-N-Werth der ersten Periode = 0,0815, die Mehrausscheidung in der II. (Thymonucleinsäureperiode = 0,2997 g Ü-N, in der III. (Nachperiode) = 0,1275, insgesamt also 0,4272 g Ü-N. Dem gegenüber steht eine Einnahme von 1,86 g Basen-N (aus 30 g α-thymonucleinsaurem Natrium). Es sind daher **23 pCt.** als Harnsäure wieder ausgeschieden worden; dabei ist die Ausscheidung der Harnsäure sehr prompt vor sich gegangen, denn bereits am zweiten Tage nach der letzten Nucleinsäureverfütterung ist der endogene Harnsäurewerth wieder normal bezw. unternormal. Es könnte dieser auffallend niedrige Werth als anormal erscheinen, indess belehrt uns doch die Betrachtung der Harnstoffcurve, dass der Rest der Basen, soweit er nicht als freie Basen wieder ausgeschieden worden ist, annähernd total als Harnstoff eliminirt wird.

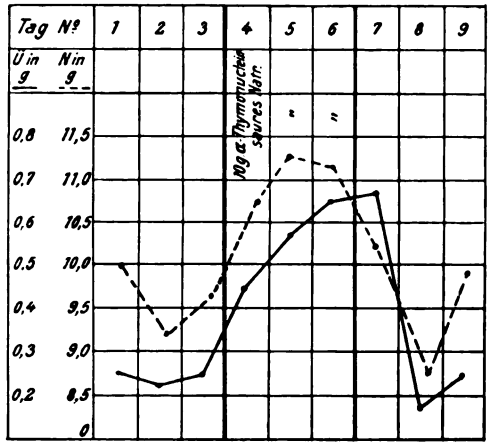
Purinwerth der I. Periode (Harnsäure-N + Basen-N) = 0,0877 Mehrausscheidung der II. Periode an Purin-N = 0,3537 g, der III. Periode = 0,1365 in Summa = 0,49, gegenüber dem eingenommenen Basen-N von 1,86 g, eine Ausscheidung von **26 pCt.** Was mit dem Rest von 74 pCt. geschehen ist, lehrt die N-Curve. N-Durchschnittswerth der I. Periode (gleichmässige Kost in allen Perioden) = 9,664. II. Periode N-Werthe 10,683 — 11,307 — 11,200. III. Periode 10,029 — 8,075. Die erhöhte N-Ausscheidung erstreckt sich also nur einen Tag über die Nucleinsäureperiode. Als Mehrausscheidung an N über den Werth der I. Periode ergiebt sich nun in der II. Periode incl. dem I. Nachtrag der III. Periode 4,197 g N + 0,365 g N = **4,562** g N. Die Mehreinnahme an Thymonucleinsäure-N beträgt aber 3 × 1,348 g N, d. i. = **4,044** g N. Es wird also zum mindesten die Gesamtmenge des Thymonucleinsäure-N wieder ausgeschieden, davon aber nur 26 pCt. als Purin-N und unter diesen 23 pCt. als Harnsäure-N. Da diese Ausscheidung sehr schnell verläuft, können wir sie, trotzdem die Menge der exogenen Harnsäure nur relativ klein ist und unter den von Bloch und Pollak für Hefenucleinsäure gefundenen Werthen liegt, nur als normal betrachten. Andererseits mahnt aber dieser Versuch zur Vorsicht, sich einfach an eine Normahlzahl der in der Norm ausgeschiedenen exogenen Harnsäure zu halten: Die Hauptsache bleibt die Frage, wie weit und wie schnell der übrige Rest der Purine zerstört und als Harnstoff wieder zum Vorschein kommt. Aber gerade die einwandsfreie Berücksichtigung der Harnstoffcurve vermissen wir in bisherigen derartigen Versuchen, was — wie wir noch sehen werden — zu falschen Schlüssen und Beurtheilungen verleitet hat.

Wir führen nun, um ein anschauliches Bild von dem Ablauf der Harnsäureausscheidung zu gewinnen, die Werthe (Harnstoff und Harnsäure) in Form einer Curve auf, in der die Abscissen die Tage, die Ordinaten die Höhe der Werthe darstellen, und werden zum Vergleich in derselben Weise bei unseren Versuchen mit Verfütterung der Thymonucleinsäure bezw. Hefenucleinsäure bei der Gicht verfahren.

Es lässt sich auf der Curve I die Steilheit der N- und Ü-Linie an den Tagen der Thymonucleinsäure demonstriren, zweitens die Thatsache, dass die Hauptmenge der N- und Ü-Ausscheidung innerhalb des Be-

Digitized by Google

Curve I (Normalversuch, Beob. X).



reiches der Nucleinsäureverfütterungstage liegt, und drittens der Parallelismus der N- und Ü-Curve.

Dem Gichtiker Tiegel (Fall IV) Tab. IV haben wir in der Periode VI 2 Tage hintereinander je 10 g α-thymonucleinsaures Natron verabreicht. Die Mehrausscheidung gegenüber der V. Periode beträgt **0,3858** g Ü. Eingeführt wurden 1,24 g Basen-N. Im Koth fanden sich innerhalb der Nucleinsäure-Tage an Basen-N 0,0392 g, also nur 3,2 pCt. wieder. Es ist anzunehmen, dass alle Nucleinsäure resorbirt worden ist, und dass die gefundenen Basen aus der Darmwand (von abgestossenen Epithelien etc.) her stammen. Wir dürfen daher ohne weiteres — auch für die anderen Versuche — den Resorptionscoefficenten für die Nucleinsäure = 100 pCt. annehmen.

Setzen wir nun die eingeführte Basenmenge (1,24 g N) in Relation zur exogenen Harnsäure-N-Menge (0,1286), so finden wir nur **13,7** pCt. Ü-N ausgeschieden wieder.

Die mehrausgeschiedene Basen-N-Menge in der VI. gegenüber der V. Periode beträgt 0,0055, d. s. **4,4** pCt. des eingenommenen Basen-N. Insgesammt sind also **18,1** pCt. des eingenommenen Basen-N als Purin-N wieder ausgeschieden worden.

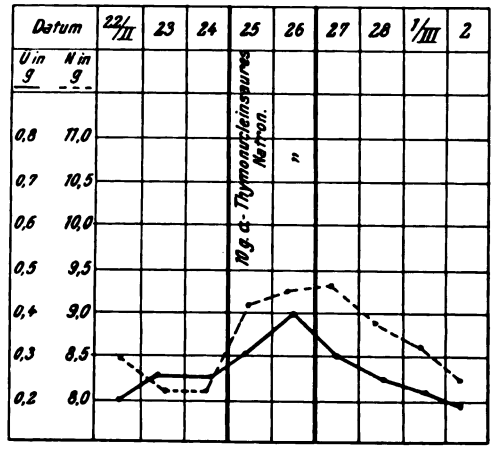
Die für die Beurtheilung wichtigen Stickstoffverhältnisse gestalten sich folgendermassen: Die N-Einnahme beträgt 2×1,348 g N aus der Thymonucleinsäure, d. s. 2,696 g N. In der VI. Periode beträgt die Mehrausscheidung gegenüber der V. Periode 3,168 g. Es muss also der gesammte Stickstoff der Thymonucleinsäure wieder ausgeschieden sein, wenn auch der Basen-N zu 78,6 pCt. in anderer Form als Purin-N, wahrscheinlich als Harnstoff eliminirt worden ist. Anschaulicher macht die Curve II diese Verhältnisse.

Besser, wie jede Beschreibung, demonstrirt diese flache Curve gegenüber der steileren Curve des Gesunden die verschleppte und darum an an den Einzeltagen niedrigerere Harnstoff- und Harnsäureausscheidung. Der Parallelismus zwischen Ü- und N-Curve bleibt hier gleichfalls gewahrt.

Ein wenig schwieriger gestaltet sich bereits die Beobachtung des Gichtikers Schultze (Fall V, cf. Tab. V, Periode VI). Hier war nämlich am

Digitized by Google

Curve II (Gichtiker T., Beob. IV. Versuch der Periode VI).



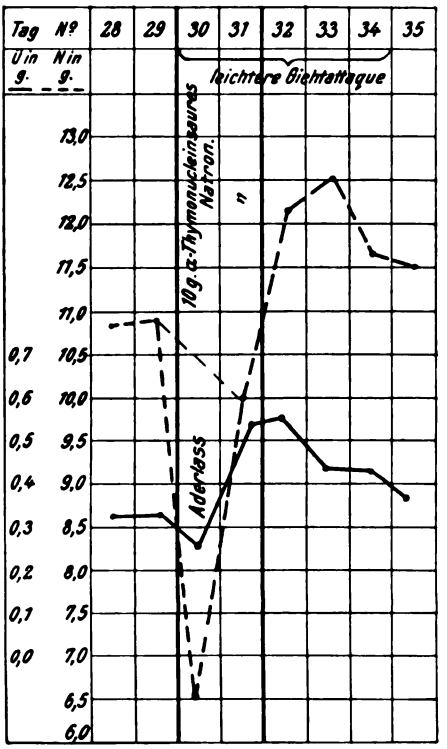
30. Tage ein Aderlass von 100 ccm gemacht worden, der zur Folge hat, dass am gleichen Tage die N-Ausfuhr stark sinkt. Man kann daher bei der Beurtheilung der N-Ausscheidung nach der Verfütterung der Thymonucleinsäure diesen Werth nicht in Rechnung stellen. Unter diesen Voraussetzungen erhalten wir aber zur ungefähren Beurtheilung der Harnstoffausscheidung folgende Zahlen:

28. Tag . .	10,840 g N	
29. " . .	10,840 g N	
30. " . .	[6,523 g N]	10 g α-Thymonucleins. Natr.
31. " . .	10,097	10 g α-Thymonucleins. Natr.
32. " . .	12,279	
33. " . .	12,528	
34. " . .	11,396	
35. " . .	11,090	

Es sind vom 31. bis 35. Tage 3,2 g N mehr ausgeführt, als dem Durchschnittswerth 10,840 g entspricht. Die Mehreinnahme durch α-Thymonucleinsäure beträgt $2 \times 1{,}348$ g N = 2,696 und es ist als wahrscheinlich anzusehen, dass diese mit der Mehrausscheidung von 3,2 g N als Harnstoff ausgeschieden worden sind, soweit sie nicht als Basen- resp. Harnsäure-N wieder in den Urin übergegangen sind. Einen Anhaltspunkt für die Annahme einer Retention haben wir auch hier nicht. Die Mehrausscheidung an Harnsäure d. h. die exogene Ü beträgt (gegenüber der V. Periode) in der VI. Periode **0,5652 g** Ü oder **0,1884 g** Ü-N. Es sind also auch hier nur **15,2** pCt. des aufgenommenen Basen-N als Harnsäure-N wieder zur Ausscheidung gelangt. Die exogene Purin-N-Menge (d. h. Mehrausscheidung der VI. Periode gegenüber der V.) beträgt **0,248 g** N = **20 pCt.** des eingenommenen Purinbasen-N. Also auch hier wieder gegenüber dem Normalversuche eine verringerte Purin- bezw. Harnsäure-Elimination, dabei aber normale Umbildung aus Thymonucleinsäure in ausscheidbaren Stickstoff. Auf der Curve (III) stellen sich die Verhältnisse graphisch folgendermassen dar:

Digitized by Google

Curve III (Gichtiker S., Beob. V, Tabelle V, Periode VI).



Wenn auch die Harnstoffcurve nicht so flach verläuft, wie auf der Curve II, so finden wir doch auch hier vor allem eine verspätete Harnstoffausscheidung gegenüber der I. Curve und ebenso verhält es sich mit der Curve der Harnsäureeliminirung. Ferner bleibt der Parallelismus zwischen N- und Ü-Curve in deutlichster Weise gewahrt.

Im Anschluss an diese Beobachtung möchten wir noch einige Bemerkungen über die Thatsache machen, dass unser Gichtiker unmittelbar nach der Thymonucleinsäureverfütterung trotz vorhergehenden Aderlasses eine, wenn auch leicht verlaufende, Gichtattaque bekommen hat, schwerer als Wochen zuvor im Anschluss an die Harnsäureverfütterung. Dass Gichtiker im Anschluss an derartige exogene Harnsäurevermehrungen unmittelbar darauf typische Anfälle bekommen, ist eine von uns und von Anderen oft genug vermerkte Thatsache, die ganz besonders deutlich in folgendem Falle hervortritt, dem wir gleichfalls Thymonucleinsäure verfüttert haben, und der bereits nach einer kurzen Reihe von Stunden einen schwereren Anfall bekommt: Post hoc ergo propter hoc können wir ihn auf die Thymonucleinsäure zurückführen.

XI. Diagnose: Bleigicht, beginnende Bleischrumpfniere. B., 53jähriger Maler, der seit seinem 14. Lebensjahre diesen Beruf erwählt und viel mit Bleifarben zu thun gehabt hat. Angeblich hat er mit dem 33. Lebensjahre Gelenkrheumatismus durch-

Digitized by Google

gemacht und seitdem sollen diese rheumatischen Beschwerden, plötzlich auftretend, sehr oft wiedergekehrt sein.

2 Tage vor seiner Aufnahme wieder plötzliche Schmerzen und Schwellung in beiden Knie- und Fussgelenken. Potus für 30—40 Pfg. Schnaps pro die.

Patient ist mittelgross, von starkem Knochenbau und leidlich entwickeltem Fettpolster. Beide Fuss- und Grosszehengelenke heiss, geröthet, geschwollen, desgleichen die mittleren Gelenke beider Mittelfinger. An den Ohrmuscheln beiderseits kleine Tophi, die Harnsäure enthalten (positive Murexidprobe). Das venöse Blut enthält Harnsäure bei purinfreier Kost. Ferner finden sich an den Sehnenscheiden der linken Handfläche kleine Tophi. Lungen frei, Herz nach links bis zur Mammillarlinie verbreitert. Dumpfer Spitzenton, 2. klingender Aortenton. Rigide Radialis, harter gespannter Puls. Blutdruck 100—220 cm Wasserdruck (gemessen nach v. Recklinghausen). Urin: Menge ca. 2 Liter, Spuren Albumen, Cylindrurie. Körpergewicht 62 kg.

Tabelle XVI (Beobachtung XI).

I. Periode.

No. des Tages	24stündige Urinmenge	N	Harnsäure-N	Harnsäure in g	Purin-Basen N	Harnsäure-N + Basen-N	Harnsäure-N : Basen-N	Bemerkungen
1.	2120	11,278	0,0494	0,1482	0,0148	0,0642	3,3	
2.	1600	8,352	0,0523	0,1569	0,0112	0,0635	4,7	
3.	4340	9,073	0,0353	0,1059	0,0088	0,0441	4,0	
4.		9,073	0,0353	0,1059	0,0088	0,0441	4,0	
5.	1820	7,848	0,0377	0,1131	0,0094	0,0471	4,0	
6.	1450	8,777	0,0441	0,1323	0,0082	0,0523	5,4	
Durchschnitt		9,067	0,0424	0,1271	0,0102	0,0526	4,2	

II. Periode.

7.	1850	7,772	0,0659	0,1977	0,0098	0,0757	6,7	10 g α-Thymonucleinsaures Natron = 1,348 g N per os, es tritt einige Stunden später ein heftiger Gichtanfall ein, die Fingergelenke beider Finger schwellen stark an.
8.	1820	6,217	0,0825	0,2478	0,0092	0,0918	9,0	10 g α-Thymonucleinsaures Natron = 1,348 g N per os; Schmerzen und Schwellung bestehen fort.
9.	3300	10,544	0,0878	0,2634	0,0172	0,1050	5,1	10 g α-Thymonucleinsaures Natron = 1,348 g N per os, Schmerzen und Schwellung bestehen fort.
Durchschnitt		8,178	0,0788	0,2363	0,0121	0,0908	6,9	
10.	2760	13,215	0,0294	0,0882	0,0077	0,0371	3,8	Die linke Hand (Fingergelenke) noch geschwollen und schmerzhaft.
11.	1920	10,692	0,0382	0,1146	0,0129	0,0511	3,0	Anfall im Abklingen.
12.	2000	10,688	0,0244	0,0732	0,0122	0,0366	2,0	
13.	2140	8,882	0,0760	0,2280	0,0199	0,0959	3,8	Gutes Allgemeinbefinden.
14.	2000	8,400	0,0504	0,1512	0,0140	0,0644	3,6	
Durchschnitt		10,375	0,0437	0,1310	0,0133	0,0570	3,2	

Digitized by Google

Vom Tage seiner Aufnahme in die Charité an wird Pat. auf purinfreie Diät gesetzt ($1^1/_2$ Liter Milch, 50 g Butter, 100 g Speck, 150 g Weissbrod, 200 g Gemüse, 100 g Kartoffelmus). Nach 4 Tagen ist der Gichtanfall abgeklungen, nach weiteren 14 Tagen Beginn des Stoffwechselversuches.

Der Patient bekommt in der II. Periode $3 \times 1{,}348$ g Gesammt-N und $3 \times 0{,}62$ g Basen-N mit der Thymonucleinsäure zugeführt. In der II. Periode scheidet er gegenüber der I. Periode an Harnsäure mehr (exogener Harnsäure) aus: 0,3276 g, in der III. Periode (Nachperiode) 0,0195 g Ü, insgesammt also 0,3471 g Ü. Das Verhältniss des eingeführten Basen-N zum ausgeführten Harnsäure-N ist daher **nur 6,2** pCt. Das Verhältniss des ausgeführten Purin-N zum eingeführten Basen-N beträgt **6,3** pCt. (der exogene Purin-N der II. Periode gegenüber der I. ist 0,1146, der der III. Periode 0,022, insgesammt also 0,1166 g).

Die Harnstoffausscheidung verhält sich folgendermaassen: Gegenüber der I. Periode Differenz der Ausscheidung in der II. Periode = — 2,667 g, in der III. Periode + 6,540 g N, Bilanz = **3,873** g N. Dem stehen an Einnahmen gegenüber aus der Thymonucleinsäure = **4,044** g N, mit anderen Worten: Der Thymonucleinsäure-N ist fast vollständig wieder ausgeschieden worden, und zwar der Basen-N zu **93,7** pCt. in anderer Form als Purin-N. Eines ist nur auffällig, dass gerade in der II. Periode die Bilanz negativ wird, wo doch die Thymonucleinsäure verabreicht worden ist. Die Verhältnisse werden aber durchsichtiger, wenn man bedenkt, dass hier, durch die Thymonucleinsäure verursacht, ein schwerer Gichtanfall ausgelöst worden ist, und dass die II. Periode hier dem I. Depressionsstadium eines Gichtanfalles (Brugsch) mit niedrigen N-, Ü- und Wasserwerthen entspricht, während die III. Periode bezw. noch der letzte Tag der II. Periode dem Ausschwemmungsstadium mit vermehrter Urinmenge, N-Menge und Ü-Menge analog ist; der 12. und 13. Tag mag dann schon wieder dem II. Depressionsstadium des Gichtanfalls entsprechen. Wenn die Ü-Curve hier nicht in so reiner Form wie bei dem typischen Gichtanfalle verläuft, so liegt das eben daran, dass hier die exogene Ü die endogene Curve beeinflusst, trotzdem aber hat sie die gewisse Typicität des acuten Anfalles, wie sich graphisch zeigt (S. 508, Curve IV).

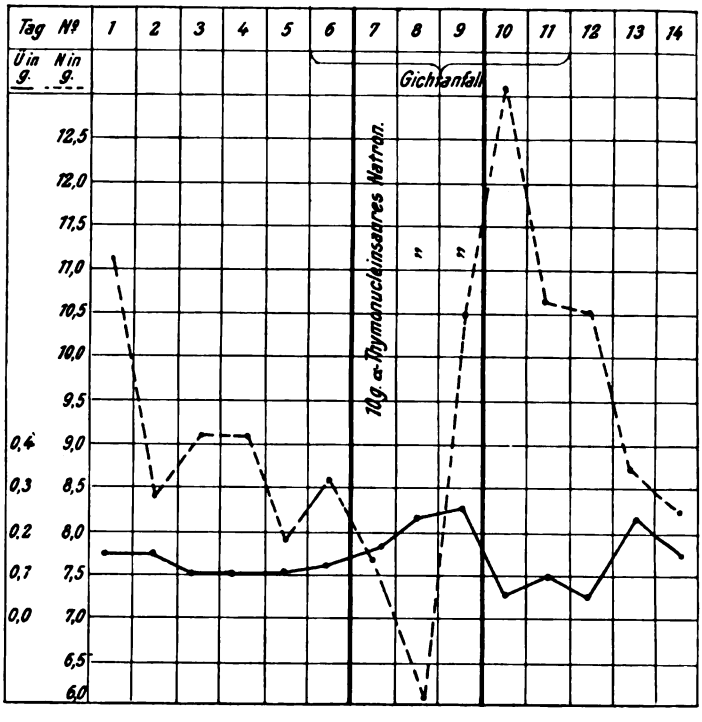
Wir können von diesem Versuche also sagen, dass — wahrscheinlich verursacht durch einen Gichtanfall — die Harnsäure- bezw. Purinbaseneliminatiom eine sehr geringe ist, dass dagegen die Harnstoffausscheidung der Thymonucleinsäure eine fast vollständige ist, dass sie aber gegenüber der Curve des Gesunden nachschleppt. Diese nachschleppende, verlangsamte Harnstoffausscheidung tritt hier sehr deutlich zu Tage. In Folge des Gichtanfalles ist die N-Curve nicht flach. Ein Parallelismus zwischen N- und Ü-Ausscheidung ist hier nicht deutlich zu erkennen.

Indem wir jetzt zu unseren Versuchen mit Hefenucleinsäureverfütterung übergehen, führen wir zunächst wieder einen Normalversuch zum Vergleiche der bei den Gichtikern gefundenen Werthe an:

XII. 29jähriger Schwarzer aus Kamerun. Sonst stets gesunder Mensch, erkrankte er vor etwa 3 Wochen mit Erysipelas faciei, dessentwegen er die Klinik aufsuchte. Nach einigen Tagen ist die Temperatur abgefallen, das Erysipel im Abnehmen be-

Digitized by Google

Curve IV (Gichtiker, B. XI, Tab. XVI).



griffen. Seit 14 Tagen ohne Fieber und ohne Beschwerden. Innere Organe ohne Befund, kein Albumen im Urin. Seit 8 Tagen purinfreie Diät.

Tabelle XVII.

I. Periode.

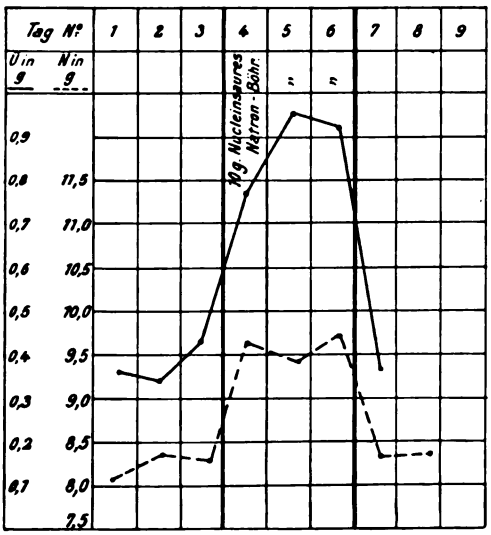
Tag No.	Urinmenge	Gesammt-N	Harnsäure in g	Harnsäure-N	Basen-N	Purin-N	Ü-N:Basen-N	Bemerkungen
1.	1860	8,135	0,3717	0,1239	0,0157	0,1396	7,9	—
2.	2000	8,400	0,3393	0,1131	0,0179	0,1310	6,3	—
3.	2200	8,324	0,4323	0,1441	0,0161	0,1602	9,0	—
Durchschnitt		8,286	0,3811	0,1270	0,0166	0,1436	7,7	—
				II. Periode.				
4.	2400	9,641	0,7805	0,2602	0,0163	0,2765	16,0	10 g Nucleinsaures Na-Böhringer = 1,335 g N
5.	2000	9,464	0,9634	0,3211	0,0185	0,3396	17,4	Desgl.
6.	2000	9,688	0,9408	0,3136	0,0134	0,3270	23,4	Desgl.
Durchschnitt		9,598	0,8949	0,2983	0,0161	0,3144	18,9	—
				III. Periode.				
7.	2500	8,420	0,3780	0,1260	0,0154	0,1414	8,2	—
8.	2000	8,330	0,3531	0,1177	0,0161	0,1338	8,6	—
9.	2200	8,355	0,3936	0,1312	0,0172	0,1484	7,6	—
Durchschnitt		8,368	0,3749	0,125	0,0162	0,1412	8,1	—

Digitized by Google

Der normale endogene Ü-Werth beträgt hier in der I. Periode 0,3811 g, der exogene Ü-Werth in der II. Periode, wo eine Zulage von 30 g nucleinsaurem Natron erfolgt, beträgt 1,541 g Ü, bereits am ersten Tage der III. Periode ist der normale endogene Ü-Werth wieder erreicht, mithin wird hier in der Nachperiode keine exogene Harnsäure mehr ausgeschieden. Setzen wir den exogenen Ü:N der II. Periode in Beziehung zu dem Purinbasen-N der eingenommenen Nucleinsäure, so sind von dessen $3 \times 0{,}722$ g = 2,166 g N als Harnsäure-N = **0,514** = **23,7** pCt. wieder ausgeschieden worden. Da die Basen in der II. Periode gegenüber der I. nicht vermehrt sind, fällt ein sogenannter exogener Purinbasenwerth fort.

Wenn nun auch hier der Werth des ausgeschiedenen Harnsäure-N von **23,7** pCt. hinter den Zahlen von Bloch und Pollak, besonders aber hinter denen des ersteren zurückbleibt (Bloch fand Werthe, die über 2mal so grosse sind, wie z. B. der unsrige!), so können wir doch in dem ganzen übrigen Verhalten der Harnsäurecurve, dem schnellen Ansteigen und der ausserordentlich schnellen Eliminirung der exogenen Harnsäure, die bereits mit dem letzten Nucleinsäuretag erledigt ist, nach unseren bisherigen Erfahrungen und denen der Literatur nur einen normalen Vorgang sehen und in diesem Sinne den niedrigen exogenen Ü-Werth als den Beweis einer guten Purinausnützung bezw. Purinumbaus. Genau im Parallelismus mit der Harnsäurecurve (cf. Curve V) verläuft

Curve V (Normalcurve).



die Curve der Stickstoffausscheidung, die uns hier den Beweis liefert, dass der übrige Theil der eingeführten Purine zum Harnstoff abgebaut worden ist (das Plus an Stickstoffausscheidung in der II. Periode beträgt 3,936, die Menge des verfütterten Nucleinsäurestickstoffes = 4,005, mithin ist fast quantitativ die ganze Stickstoffmenge wieder zum Vorschein gekommen; aber davon, wie gesagt, nur 23,7 pCt. der eingeführten Basen als Ü-N).

Digitized by Google

Wenn wir nunmehr zu den Versuchen an den Gichtikern mit Verfütterung von Hefenucleinsäure übergehen, so erhält der Fall IV (Gichtiker Tiegel s. Tab. No. IV) in der VII. Periode 10 g Hefenucleinsäure per os (= 0,722 Basen-N und 1,335 g Gesammt-N); der zwischen 0,20 und 0,29 liegende endogene Harnsäurewerth beträgt an den beiden Vortagen der VII. Periode (1. 3.) 0,2397 und (2. 3.) 0,2043, durchschnittlich also 0,222 g Ü, der exogene Ü-Werth der VII. Periode beträgt 0,44 oder 0,147 g Ü-N, mithin sind **20,4** pCt. der Basen als Ü-N wieder ausgeschieden worden und **2,7** pCt. als Basen-N (der exogene Basen-N beträgt in der ganzen VII. Periode 0,1608 g gegenüber dem endogenen Basen-N der letzten Tage der VI. Periode bestimmt).

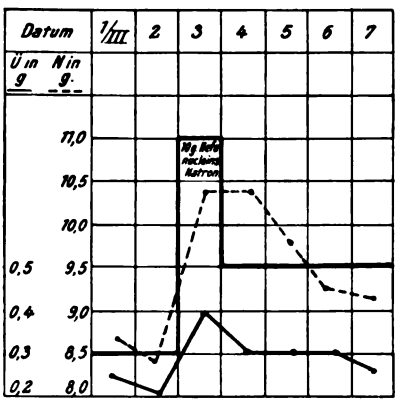
Die N-Einnahme der VII. Periode beträgt 42 g und 1,34 g (aus der Nucleinsäure), ausgeschieden wurden durch den Urin 39,952 g, durch den Koth zu Verlust gegangen sind 3,56 g, mithin ergiebt sich folgende Bilanz:

Einnahme	=	43,34
Ausgabe	=	43,51
	—	0,17

Es sind also auch die 1,34 g N der Hefenucleinsäure wieder zum Vorschein gekommen, es müssen daher auch die fehlenden 77 pCt. der eingenommenen Basen, wenn auch in anderer Form als Purine, also als Harnstoff bezw. Ammoniak ausgeschieden worden sein.

Noch deutlicher werden diese Verhältnisse, wenn man den Ablauf der Harnstoff- bezw. Harnsäureausscheidung nach der Nucleinsäureverfütterung auf der nachfolgenden Curve VI betrachtet.

Curve VI (Gichtiker Tiegel, Fall IV, Periode VII).



(Der schwarze grade Strich bedeutet die eingenommene N-Menge nach Abzug des durch den Koth ausgeschiedenen N.)

Wir constatiren also auch an dieser Curve wieder 1. die Verschleppung der Stickstoffausscheidung des Nucleinsäure-N über mehrere Tage (3. 3. bis 5. 3.), abgesehen von den niedrigen Harnsäurewerthen; 2. den Parallelismus, der zwischen Harnstoffcurve und Harnsäurecurve besteht.

Wir haben alsdann bei demselben Patienten einen zweiten Versuch

Digitized by Google

mit Verfütterung von Nucleinsäure angestellt, der sich über 5 Tage mit 50 g Nucleinsäureverfütterung erstreckt. Der Versuch war hauptsächlich dazu angestellt worden, um die Frage zu entscheiden, ob Harnsäure im Blute bei Gichtikern nach Nucleinsäureverfütterung retinirt würde (s. dazu unsere erste Mittheilung in diesem Hefte); es wurde desshalb am zweiten Tage der Nachperiode ein Aderlass von 217 ccm Blut gemacht, der die Nachperiode desshalb unsicher macht, indess lehren doch die Bilanzen der einzelnen Perioden, dass der Stickstoff der Nucleinsäure quantitativ wieder ausgeführt sein muss. Was zunächst die exogene Harnsäure- und Purin-N-Ausscheidung betrifft, so beträgt der endogene Ü-Werth der IX. Periode 0,229 g Ü, der exogene Ü-Werth der X. (Nucleinsäureperiode) beträgt 0,655 g Ü oder 0,218 g Ü-N, der exogene Ü-Werth der XI. Periode beträgt 0,435 g Ü oder 0,145 g Ü-N, es sind daher von den eingenommenen 3,61 g Basen-N nur 0,363 als Harnsäure wieder ausgeschieden worden, d. s. **10 pCt.** und als Purin-N (Harnsäure-Basen-N) = **11,1 pCt.** (Der endogene Purin-N-Werth der IX. Periode beträgt 0,0857, der exogene Purin-N der X. Periode 0,2350 und der XI. Periode 0,1755, insgesammt also 0,4105 g Basen-N gegenüber einer Einnahme von 3,61 g Basen-N.)

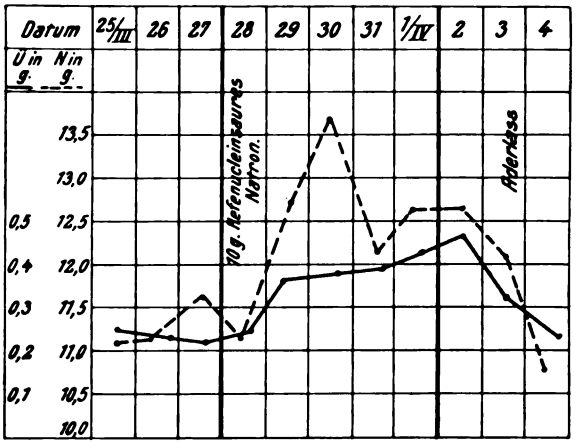
Die N-Ausscheidung verhält sich folgendermaassen: Der mittlere N-Werth der IX. Periode beträgt 11,325 g N, die Mehrausscheidung an N über diesen Werth beträgt in der X. Periode 5,585, in der XI. Periode 1,53 g N, insgesamt also 7,115 g N; dem gegenüber stehen an Mehr-Einnahme an N durch Hefenucleinsäure = (5 × 1,335) = 6,675. Es ist also die Mehreinnahme an N vollständig wieder mit dem Urin ausgeschieden worden. Wir können also auch für diesen Versuch als einwandsfrei bewiesen erachten, dass die Purinbasen der Nucleinsäure, soweit sie hier nicht als Purin-N wieder ausgeschieden worden sind, d. h. also zu 88,9 pCt. als Harnstoff resp. Ammoniak wieder ausgeschieden worden sind. Ueber den zeitlichen Ablauf der N- und Harnsäureausscheidung belehrt uns am besten wieder die graphische Darstellung der Curve VII. Es sei im übrigen hier hervorgehoben, dass die Blutuntersuchung am 3. 4., d. h. also am 2. Tage der Nachperiode uns ebenfalls bewies, dass die Harnsäurevermehrung im Blute keine erhöhte war gegenüber den früheren bei purinfreier Kost erhobenen Befunden. Es schliesst diese Thatsache gleichfalls aus, dass Harnsäure „retinirt“ worden ist.

Wir finden — verglichen mit dem Normalen — auch hier (Curve VII, S. 512) verlangsamtes Ansteigen der Stickstoffcurve und verlangsamten Abfall, mithin eine Verschleppung der Harnstoffcurve. Parallel mit der Harnstoffcurve steigt die Harnsäurecurve an und fällt parallel damit ab.

Wir haben des ferneren bei dem Gichtiker Schultze (Fall V, Tab. V) einen Versuch mit Hefenucleinsäureverfütterung angestellt. Er bekommt in der VII. Periode an 2 Tagen je 10 g Hefenucleinsäure, nachdem er in der Vorperiode (VI. Periode) bereits 2 × 10 g thymonucleinsaures Na. genommen hatte, was das Eintreten eines leichten Gichtanfalles zur Folge hat. Der durchschnittliche endogene Harnsäurewerth beträgt (IV. und V. Periode) 0,333 g Ü, in der VII. Periode liegt aber der endogene und

Digitized by Google

Curve VII (Gichtiker Tiegel, Fall IV, Tab. IV).



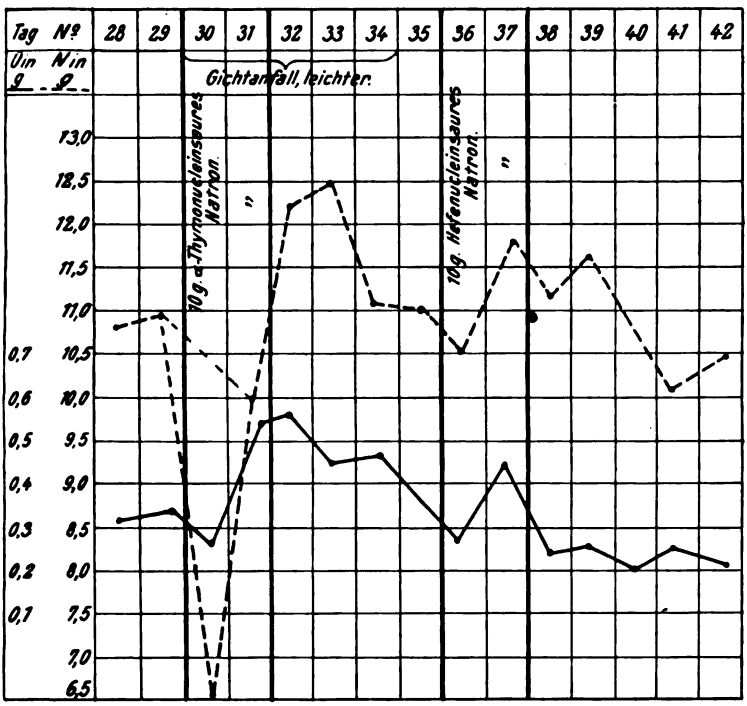
exogene Ü-Werth noch tiefer: er beträgt nur 0,3104 und in der VIII. Periode gar nur 0,2508. Wir sind also nicht im Stande auf Grund des erstangeführten endogenen Werthes einen exogenen Harnsäurewerth zu berechnen. Indess, dass ein solcher vorhanden ist, lässt sich nicht ableugnen, wenn man die Werthe vom 36.—39. Tage betrachtet: 0,2832 — 0,4467 — 0,2445 — 0,2670. Der zweite Werth muss entschieden eine exogene Harnsäurevermehrung repräsentiren. Fragt man sich nun, warum in der VII. und VIII. Periode die endogenen und exogenen Harnsäurewerthe so niedrig liegen, so bleibt keine andere Erklärung übrig, als hier — genau so wie in Beobachtung XI — den einige Tage vorher abgelaufenen Gichtanfall dafür verantwortlich zu machen. Es ist wieder die Hefe-Nucleinsäureverfütterung in das II. Depressionsstadium herein gerathen, wo, wie Brugsch schon früher gezeigt hatte, die Harnsäureelimination, sowohl der exogenen wie endogenen so ausserordentlich tief liegt. Um so wichtiger ist es aber auch hier festzustellen, wie sich die Harnstoffausscheidung verhält, vorher müssen wir aber noch bemerken, dass der durchschnittliche Purin-N-Werth der VII. Periode um ein kleines den endogenen Purinwerth der V. Periode überragt (er beträgt 0,1262 N gegenüber 0,1248, mithin sind in der VII. Periode exogen 0,056 Purin-N ausgeschieden worden, gegenüber einer Einnahme von 1,444 g N, also rund nur 4 pCt.).

Was nun die N-Ausscheidung betrifft, die sich hier nur annähernd berechnen lässt, so beträgt der mittlere N-Werth im Urin 10,74 g N (I. Periode), dem gegenüber die N-Vermehrung in der VII. Periode 2,4 g. Die N-Einnahme mit der Hefenucleinsäure beträgt 2,67 g N. Es ist also auch hier annähernd der gesammte Stickstoff wieder eliminirt worden, trotzdem von dem Basen-N nur 4 pCt. als Purin-N erschienen sind; der Rest muss also als Harnstoff bezw. Ammoniak ausgeschieden worden sein. Ueber den zeitlichen Ablauf der N-Ausscheidung belehrt uns am besten wieder die Curve VIII, wobei wir bemerken möchten, dass wir, um die Verhältnisse, namentlich in Be-

Digitized by Google

ziehung zum Gichtanfall recht deutlich hervortreten zu lassen, die Curve III (Verfütterung der Thymonucleinsäure), die die unmittelbar vorausgehenden Tage darstellt, noch mit anfügen:

Curve VIII.



Es tritt hier deutlich im zweiten Theil der Curve die Verschleppung der N-Ausscheidung zu Tage. Die N-Curve erscheint flacher und träger wie die des ersten Theiles der Curve. Der Parallelismus zwischen N- und Ü-Ausscheidung bleibt in der ganzen Curve gewahrt, nur dass nach dem Gichtanfall — also hier im zweiten Theil der Curve — die Tendenz der Harnsäurewerthe zum Sinken manifest wird. (II. Depressionsstadium.)

Wenn wir nunmehr das Ergebniss unserer Untersuchungen über den exogenen Harnsäure- bezw. Purinwerth nach Nucleinsäureverfütterung beim Gichtiker zusammenfassen, wobei wir zur besseren Uebersichtlichkeit eine tabellarische Zusammenstellung der procentischen, von den eingenommenen Purin-Basen wieder ausgeschiedenen Harnsäure- und Basenwerthe geben, so können wir zunächst wieder die alte Erfahrung bestätigen, dass genau wie bei der Verfütterung nucleinhaltiger Organe, der Gichtiker weniger Harnsäure bezw. Purin-N ausscheidet als der Gesunde, doch sind, wie sich aus nachfolgender Tabelle XVIII ergiebt, die Differenzen z. Th. durchaus keine sehr grossen.

(Bloch (l. c.) hatte bei zwei Versuchen an Gichtikern mit der gleichen Hefenucleinsäure einen exogenen Ü-Gehalt in pCt. des eingenommenen Basen-N von 16,08 und 19,15 pCt. gefunden. Mit diesen Beobachtungen stimmt z. B. der in der Tab. XVIII unter 6 angeführte

Digitized by Google

Tabelle XVIII.

I. Versuche mit α-Thymonucleinsaurem Natron.

		Menge des verabreichten Körpers in g	eingenommener Purin-Basen-N	exogener Harnsäure-N in pCt. der Einnahme	exogener Purin-N (Ü-N+Basen-N) in pCt. der Einnahme
1.	Normalversuch, Beobachtung X.	30 g in 3 Tagen	1,86 g N	23 pCt.	26 pCt.
2.	Gichtiker Tiegel, Beob. IV (VI. Periode).	20 g in 2 Tagen	1,24 g N	13,7 „	18,1 „
3.	Gichtiker Schultze, Beobacht. V (Periode VI).	20 g in 3 Tagen	1,24 g N	15,2 „	20 „
4.	Bleigichtiker B., Beobachtung XI.	30 g in 3 Tagen	1,86 g N	6,2 „	6,3 „

II. Versuche mit Hefenucleinsaurem Natron (Böhringer).

		Menge des verabreichten Körpers in g	eingenommener Purin-Basen-N	exogener Harnsäure-N in pCt. der Einnahme	exogener Purin-N (Ü-N+Basen-N) in pCt. der Einnahme
5.	Normalversuch, Beobachtg. XII	30 g Nucleinsäure in 3 Tag.	2,166 g	23,7 pCt.	23,7 pCt.
6.	Gichtiker Tiegel, Beob. IV (VII. Periode)	10 g in 1 Tage	0,722 g	20,4 „	23,1 „
7.	Gichtiker Tiegel, Beob. IV (X. Periode)	50 g in 5 Tagen	3,61 g	10,0 „	11,4 „
8.	Gichtiker Schultze, Beobacht. V (VII. Periode)	20 g in 2 Tagen	1,444 g	0,0 „	4 „

exogene Ü-Werth von 20,4 pCt. überein. Wir möchten nun nicht den grössten Nachdruck auf diese Zahlen legen, denn wir sehen ja, wie schon unter denselben Verhältnissen bei demselben Gichtiker dieser Werth wechselt (so z. B. bei 6 und 7, s. Tab. XVIII, einmal 20,4 pCt., das andere Mal 9,1 pCt.), viel wichtiger erscheint die von uns festgestellte Thatsache, dass der Rest der eingenommenen Purinbasen, soweit er nicht als Purin-N zum Vorschein kommt, als Harnstoff bezw. Ammoniak annähernd wieder innerhalb kurzer Zeit eliminirt wird. Dadurch ist es zunächst bewiesen, dass der Gichtiker keine exogene Harnsäure gemeinhin „retinirt", wie der dafür beliebte Ausdruck ist, im Gegentheil ist in dieser Beziehung die Leistung gegenüber dem Gesunden eine weit bessere, der ja einen grösseren Theil der Purinkörper als der Gichtiker wieder ausscheidet. Ein auffallender Unterschied zeigt sich aber zwischen dem Gesunden und dem Gichtiker in der Umbildung des Purinbasen-N in Harnstoff: Die Harnstoffausscheidung der umgesetzten Purinbasen setzt meist später ein, verläuft meist in flacherem Niveau und endet darum entsprechend später als beim Gesunden unter ähnlichen Verhältnissen. Mithin ist die Harnstoffausscheidung bezw. wenn wir aus der Ausscheidung auf die Harnstoffbildung schliessen, **die Harnstoffbildung aus dem verfütterten Purinkörper beim Gichtiker verlangsamt und verschleppt.** Diese Verlang-

Digitized by Google

samung und Verschleppung braucht oft nur um 24 Stunden hinter der normalen Ausscheidungszeit zurückzustehen, meist ist aber die zeitliche Differenz 2 × 24, ja 3 × 24 Stunden. Die Curve der Harnstoffausscheidung verläuft darum, wie gesagt, entsprechend flacher.

In vollständigem Parallelismus verläuft nun mit der Harnstoffausscheidung aus den verfütterten Purinbasen die Harnsäurecurve (s. unsere Curven I—VIII). Dieser Parallelismus beweist uns schon, dass eine Beziehung zwischen der Harnstoffausscheidung und Harnsäureelimination einerseits und der verfütterten Purinbasen anderseits bestehen muss, in dem Sinne, dass da, wo aus den Purinbasen, viel Harnstoff gebildet worden ist, auch viel Harnsäure eliminirt worden ist, und umgekehrt. Da aber nach unseren heutigen Kenntnissen des Purinstoffwechsels bei der Dissimilation der Purinbasen höchstwahrscheinlich die Vorstufe der Harnstoffbildung die Harnsäurebildung ist, so erklärt sich diese Thatsache der Abhängigkeit Harnstoff: Harnsäure einfach in der Weise: indem viel Harnsäure gebildet worden ist, ist zu einem Theile diese unverändert eliminirt worden, und zwar ist das der Theil, der mit dem Blute die Nieren (soweit er nicht auch hier zerstört wird) passirt, der ganze übrige Theil ist durch die urikolytische Organfermente zerstört bezw. der N wieder zu Harnstoff umgebildet worden. Das Verhältniss der durch die Nieren ausgeschiedenen Harnsäure zu dem in den Organen zerstörten Antheil nannten Burian und Schur bekanntlich Integrativfactor[1]), — die Autoren sind der Ansicht, dass dieser beim Menschen rund 2 beträgt, d. h. 50 pCt. des Nahrungspurin-N werden als exogene Ü ausgeschieden. Beim Gichtiker verhält sich aber, wie oben dargelegt, bei exogener Purinverfütterung dieser Werth anders, denn wir fanden, in der Voraussetzung, dass der ganze zugeführte Purin-N über den Harnsäure-N abgebaut wird, von dem eingeführten Purin-N (s. unsere Tab. XVIII) als Harnsäure-N immer nur Werthe zwischen 4—20,4 pCt. wieder, (im übrigen bei den Gesunden auch Werthe die kleiner sind als Burian und Schur's Werthe von 50 pCt.). Mithin müssen wir schliessen, dass bei der Gicht in ganz charakteristischer Weise eine Aenderung gegenüber der Norm insofern eingetreten ist, 1. als bei Verfütterung von Purinen die Harnstoff- und Harnsäureausscheidung verlangsamt und verschleppt vor sich geht; 2. als ferner der Integrativfactor der Harnsäurezerstörung verändert ist, und zwar ist er (man vergleiche dazu die Curven) um so grösser je langsamer und verschleppter die Harnsäure- und Harnstoffelimination vor sich geht; 3. dazu kommt, dass in der Mehrzahl der Fälle der endogene Harnsäurewerth unternormal bezw. niedrignormal ist.

Wir müssen versuchen, alle diese Thatsachen aus einer Ursache heraus zu erklären und hierfür sind zwei Möglichkeiten gegeben: zunächst richten wir unser Augenmerk auf die Nieren, jenes Organ, das ja schon s. Zt. von Garrod für das Zustandekommen der Harnsäureanomalien ver-

1) Burian u. Schur nennen also Integrativfactor die Zahl, mit der man den Werth der exogenen Harnsäure multipliciren muss, um die Menge der in das Blut eingeführten Harnsäure zu ermitteln.

Digitized by Google

antwortlich gemacht worden ist und auf das auch spätere Autoren immer wieder zur Erklärung der Gicht zurückgekommen sind und, in der That liegt ja die Versuchung nahe, aus einer hinsichtlich des Harnsäureausscheidungsvermögens funktionell geschädigten Niere, alle drei Thatsachen zu erklären. Wir müssten dann annehmen, dass die Niere des Gichtikers nicht im Stande sei, bei einem normalen Harnsäureniveau des Blutes eine der Norm entsprechende Harnsäuremenge auszuscheiden, mit anderen Worten, der Harnsäurespiegel des Blutes muss über die Norm vermehrt sein, ehe die Niere eine auch nur einigermaassen normale Harnsäuremenge hindurch lässt. Wir würden auf diese Weise erklärt finden 1. einen erhöhten Harnsäuregehalt des Blutes; 2. einen niedrigen Harnsäuregehalt des Urins. Beides trifft ja nach unseren vorliegenden Untersuchungen für die Gicht zu. Weiter wird auf diese Weise verständlich, dass bei Purinverfütterung im Urin weniger Harnsäure erscheint als normal, d. h. der scheinbare Integrativfactor vergrössert wird. Auch dieses trifft für unsere Gichtfälle zu.

Wir sagen „scheinbare" Integrativfactor, denn wir wissen ja nicht, was mit der nicht ausgeschiedenen Harnsäure geschieht. Beim schweren Nephritiker (d. h. der Schrumpfniere) ist sie zum grossen Theile in dem Blute bezw. den Organen aufgespeichert (vergl. hierzu unsere IV. Mittheilung in diesem Hefte), sie wird retinirt, weil thatsächlich das Harnsäureausscheidungsvermögen der Niere — wie wir weiter unten an einem Falle zeigen werden — schwer geschädigt ist und wenn man das Blut eines solchen Nephritikers untersucht, dann ist der Harnsäuregehalt hoch, weit höher als beim Gichtiker. Beim Gichtiker steigt aber trotz Purinverfütterung der Harnsäurespiegel garnicht erheblich an (vergl. hierzu Mittheilung I), es kann daher unmöglich die nicht ausgeschiedene Harnsäure wie bei einer Nephritis „retinirt" worden sein, um so weniger, als wir ja die gesammte mit der Nahrung aufgenommene Purinbasenmenge quantitativ in Harnstoff übergeführt finden.[1]) Also hier besteht gegenüber der wirklichen durch die Niere bedingten Retention eine Inkongruenz, die uns veranlasst, eine wahrscheinlichere Erklärung für jene drei von uns oben als für die Gicht präcisirten — besonders an unserem Falle gefundenen — Thatsachen zu suchen, die sich auch sehr schnell finden lässt, wenn man der Purinbasenausscheidung sein Augenmerk zuwendet.

Die Purinbasen (endogene und exogene).

Bekanntlich gesellt sich der Harnsäure im Urin als Begleiter eine geringe Menge von Purinbasen (Xanthin und Hypoxanthin und Adenin) hinzu. Ebenso wie die Harnsäure des Urins der Zerstörung entgangen ist und als solche einen Integrativfactor besitzt, stellen auch die Purin-

1) Man wird vielleicht einwenden, dass das urikolytische Ferment der Organe compensirend eintrete, indem der Ueberschuss der retinirten Harnsäure im Blute zerstört würde, dann dürfte man aber keinen erhöhten Harnsäuregehalt im venösen Blute finden, was doch thatsächlich der Fall ist, da das venöse Armblut doch die mit urikolytischen Fermenten ausgestattete Armmuskulatur durchlaufen hat.

Digitized by Google

basen des Urins einen Theil der gesammten vom Organismus jeweils umgesetzten Purinbasen vor, deren Haupttheil weiter zu Harnsäure abgebaut und oxydirt wird. Insofern besitzen also auch die Purinbasen einen ganz bestimmten Integrativfactor, über dessen Constanz sich mit derselben Sicherheit bezw. Unsicherheit etwas aussagen lässt, wie über den der Harnsäure. Ehe wir aber darauf eingehen, möchten wir noch eines Punktes hier Erwähnung thun, nämlich der Purinbasenbestimmung im Urin. Wir können uns hierzu sowohl direkter, wie indirekter Methoden bedienen. Die letzteren stellen die Differenz dar der Gesammt-Purin-N-Bestimmung und der Harnsäurebestimmung (also z. B.: der Camerer-Arnstein'schen und Ludwig-Salkowski'schen Bestimmung). Dieses indirekte Verfahren zur Basenbestimmung ist aber nicht zu empfehlen, erstens weil ein indirectes Verfahren stets unsicherer ist als ein directes, vor allem aber weil die Camerer-Purin-N-Bestimmung zu grosse Werthe giebt, wenn man den Ammoniak aus dem gewaschenen Filterrückstand nicht vertreibt, dagegen etwas zu niedrige Werthe, wenn man ihn mit Magnesia kocht. Auf diese Weise werden die indirecten Basenwerthe unsicher, was sich schon aus den in der Literatur niedergelegten Zahlen ergiebt. Das directe Verfahren hat dagegen grosse Vorzüge, besonders seitdem das fehlerhafte Krüger-Wulff'sche Verfahren durch die Krüger-Schmid'sche Bestimmung ersetzt worden ist. Wir halten daher eine vergleichende Beurtheilung der Purinbasenwerthe auch nur dann für aussichtsvoll, wenn den Untersuchungen der Basen z. B. dieses Verfahren, von dessen Brauchbarkeit wir uns überzeugt haben, zu Grunde gelegt ist. Wir haben in allen unseren Versuchen diese Methode benutzt.

Das, was für die Trennung der endogenen und exogenen Harnsäurewerthe gilt, das besteht auch für die Purinbasenwerthe zu Recht und insofern sind quantitative Bestimmungen der Basen im Urin ohne genaue Analysen der endogenen und exogenen Componente für uns ohne Belang. Nach Burian und Schur finden sich bei purinfreier Diät 4—27 mg Basenstickstoff. Wichtiger erscheint uns das Verhältniss der Harnsäure zu den Purinbasen. Nach unseren, übrigens auch mit Krüger und Schmid übereinstimmenden Erfahrungen liegt das Verhältniss der Basen zur Harnsäure bei purinfreier Diät beim normalen Menschen (in verschiedenen Fällen) zwischen 1 : 6 bis 1 : 14, durchschnittlich 1 : 10, hält sich aber bei dem einzelnen Individuum in ziemlich gleichem Werthe. Dieses Verhältniss bezw. seine Aenderung unter bestimmten Verhältnissen erscheint uns von nicht zu unterschätzender Bedeutung für die Beurtheilung des intermediären Purinstoffwechsels. Da bei fortlaufenden Untersuchungsreihen in purinfreier Ernährung dieses Verhältniss beim Einzelnen sich nicht wesentlich ändert, so darf man daraus schliessen, dass — falls der Integrativfactor für die Harnsäure constant ist, was schon wegen des stetig gleich bleibenden endogenen Werthes wahrscheinlich ist, dass auch der Integrativfactor für die Purinbasen, wie oben angedeutet ist, in diesem Falle die gleiche Constanz hat. Damit ist aber ein Rückschluss erlaubt auf gewisse intermediäre Vorgänge, die wir in folgendem Schema am besten verfolgen können:

Digitized by Google

1. Das Verhältniss Harnsäure-N ; Basen-N verändert sich nicht.

2. Das Verhältniss ändert sich in dem Sinne, dass der Harnsäure-N zunimmt, der Basen-N gar nicht bezw. wenig zunimmt.

3. Dass der Basen-N zunimmt, der Harnsäure-N wenig bezw. gar nicht.

Der erste Fall bedeutet, dass die Harnsäurebildung (als deren paralleler Ausdruck der endogene Ü-Werth gelten darf) sich nicht geändert hat und die in den Stoffumsatz gezogene, der Harnsäurebildung dienende Purinbasenmenge sich ebenfalls nicht geändert hat. In den Stoffumsatz gezogene Purinbasen und Harnsäurebildung würden also wie in der Norm in einem bestimmten wenig variirenden Verhältnisse stehen.

Der zweite Fall würde unter diesen Voraussetzungen besagen, sofern die Möglichkeit einer Retention von Purinbasen durch die Niere ausgeschlossen wird, dass die Harnsäurebildung einen Zuwachs erhalten hat, z. B. von direct (enteral) zugeführter reiner Harnsäure. Der dritte Fall, dass die Purinbasen, die in den Stoffumsatz gezogen sind, in den Vordergrund treten gegenüber der Harnsäurebildung. Hierzu müssen wir Folgendes bemerken:

Wir kennen zwar den Integrativfactor der Purinbasen noch nicht annähernd so, wie etwa den der Harnsäure, doch scheint er nach unseren Erfahrungen weit grösser zu sein, als der der Harnsäure; wenn sich also durch Mehrumsatz von Purinbasen der Nenner des Verhältnisses $\frac{\text{Harnsäure-N}}{\text{Purinbasen-N}}$ ändert, so müsste sich, da der Integrativfactor der Purinbasen weit grösser als 2 ist, der Zähler in weit höherem Maasse vergrössern, sofern die umgesetzten Purinbasen zur Harnsäurebildung geführt haben. Diese Verhältnisse seien an einem fingirten Beispiele gezeigt:

Es sei der Integrativfactor[1]) der Ü = 2, der Purinbasen = 20 angenommen, es seien ferner die Purinbasen im Stoffumsatz statt des normalen Werthes um das Doppelte (2 x) vermehrt, entsprechend die Harnsäure y um das Doppelte = 2 y. Es würde dann, wenn vorher im Urin $\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}} = 10$ gewesen wäre, die Gleichung gelautet haben,

da $\text{Ü-N} = \frac{y}{2}$ und $\text{Basen-N} = \frac{x}{20}$ wäre, $\frac{\frac{y}{2}}{\frac{x}{20}} = 10$ oder $\frac{y\,10}{x} = 10$

sie aber nunmehr lauten, da $\text{Ü-N} = \frac{2 \cdot y}{2}$ ist, $\text{Basen-N} = \frac{2\,x}{20}$ ist,

$$\frac{\frac{y \cdot 2}{2}}{\frac{2 \cdot x}{20}} = 10 \text{ oder } \frac{y \cdot 10}{x} = 10.$$

Es vergrössert sich also im gleichen Verhältniss der Zähler wie der Nenner. Dieses Verhalten müssten wir nun thatsächlich auch bei der

1) Ueber die Bedeutung des „Integrativfactors“ s. Seite 515 Anm. 1.

Digitized by Google

Verfütterung purinhaltigen Materiales antreffen, sofern einerseits der Integrativfactor der Harnsäure, andererseits auch der Purinbasen ein constanter bleibt. Statt dessen finden wir aber folgendes Verhalten, wie es z. B. die Beobachtung X, S. 501 lehrt. In der I. Periode ist das Verhältniss $\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}} = 13{,}2$ (durchschnittlich), in der II. Periode wird es nach Zulage von 3×10 g α-thymonucleinsaurem Natron plötzlich **2,5**, dann **33,9**, **23,0** und schliesslich in der Nachperiode 18 und 15. Wir können diese Beobachtung am einfachsten so erklären: Der erste Tag der II. Periode hat nur einen geringen exogenen Harnsäurewerth, dagegen hohen Basenwerth, mithin ist die Harnsäurebildung geringer als der Umsatz der Basen, erst am zweiten und dritten Tage tritt die Harnsäurebildung in den Vordergrund, daher das plötzliche Ansteigen des Verhältnisses $\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$, das Kreisen der Purinbasen in den Hintergrund. Wir müssen also schon aus dieser einen Erfahrung heraus bereits schliessen, dass der Integrativfactor nur dann eine constante Grösse sein kann, wenn er bei einer bestimmten Menge in Beziehung auf eine bestimmte Zeiteinheit angewendet werden kann, denn je schneller die Purinbasenumbildung ist, desto **geringer** ist der Basenwerth des Urins und je **schneller** die Harnsäurebildung vor sich geht, desto grösser der Ü-N-Werth im Urin. (Daraus ergiebt sich als Maass der Harnsäurebildung bezw. der Basenumbildung in zeitlicher und quantitativer Beziehung der Werth der Zahl $\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$). Es mag das Aussprechen dieses Satzes vielleicht verfrüht erscheinen, indessen ist er die Vorwegnahme dessen, was sich ungezwungen aus der Summe der Beobachtungen an den Gesunden ergiebt, die wir danach anführen möchten.

Was zunächst den endogenen Purinbasenwerth bei der Gicht betrifft, so liegen einige Beobachtungen vor, die aber darum nicht die volle Beweiskraft beanspruchen dürfen, als sie, wie oben auseinandergesetzt wurde, mittelst indirecter Methoden bestimmt wurden. Das Verhältniss von $\frac{\text{Harnsäure-N}}{\text{Basen-N}}$ stellte sich beispielsweise in den Versuchen von Kaufmann und Mohr auf Werthe von 5,5—14, 4,2—4,4, bei Walker Hall (chron. Gicht) auf 8,1—10,5.

Wie in unseren Tabellen ersichtlich, haben wir bei allen Gichtikern die Purinbasen nach der Krüger-Schmid'schen Methode neben der Harnsäure bestimmt und sind zu folgenden Werthen gelangt (Tab. XIX):

Dieser Tabelle möchten wir nun die Werthe entgegenstellen, wie wir sie bei normalen Versuchen, bei der Leukämie, Bleikolik und Nephritis (schwerste Form der Schrumpfniere mit urämischen Erscheinungen) gefunden haben (Tab. XX).

Die Werthe auf Tabelle XIX zeigen, dass die Basen-N-Menge bei der Gicht sowohl absolut wie relativ in normaler Breite ausgeschieden wird, indessen ist es doch ersichtlich, dass die

Digitized by Google

Tabelle XIX.

Beobachtung	Endogener Ü-Werth	Endogener Basen-N-Werth	$\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen : N}}$	Durchschnitt aus Tagen	Diagnose
IV. Tab. IV. Periode I.	0,2072	0,0087	8,6	9	Gicht
„ „ „ III.	0,2690	0,0121	8,1	7	„
„ „ „ IV.	0,2922	0,0134	7,6	5	„
„ „ „ V.	0,229	0,0120	6,4	5	„
„ „ „ VIII.	0,2613	0,0097	9,4	4	„
„ „ „ IX.	0,229	0,0094	8,5	3	„
V. Tab. V. Periode I.	0,307	0,0109	9,6	9	„
„ „ „ IV.	0,3345	0,0122	9,2	5	„
„ „ „ V.	0,3318	0,0142	7,8	5	„
„ „ „ VIII.	0,2508	0,0123	6,9	3	„
VII. Tab. VII.	0,2633	0,0105	8,3	6	„
XI. Tab. XVI.	0,127	0,0102	4,2	6	(Bleigicht)
XIII. Tab. XXI.	0,314	0,0077	13,3	3	Seit 2 Jahren beschwerdefreie Gicht

Tabelle XX.

Beobachtung	Endogener Ü-Werth	Endogener Basen-N-Werth	$\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen : N}}$	Durchschnitt aus Tagen	Diagnose
X. Tab. XV.	0,2445	0,0062	13,2	3	Normal
XII. Tab. XVII.	0,3811	0,0166	7,7	3	Normal
II. Tab. II.	0,96	0,079	12,2	12	Leukämie (myeloide)
VIII. Tab. XIV.	0,65	0,028	8,4	7	Bleikolik
XIV. Tab. XXII.	0,150	0,0127	4,0	3	Schrumpfniere

Tendenz des Verhältnisses $\frac{\text{U-N}}{\text{Basen-N}}$ nicht nach der oberen Grenze, sondern nach der unteren Grenze der normalen Breite hingeht. Besonders deutlich tritt dieses Verhalten bei Fall XI, einem Fall von Bleigicht, zu Tage. Hier muss der Harnsäure-Basenquotient schon ein pathologischer genannt werden. Es handelte sich hier um eine Complication von beginnender Bleischrumpfniere mit Gicht, und es ist uns nicht unwahrscheinlich, dass gerade dem ersteren Umstande dieser niedrige Quotient zugeschrieben werden muss, wozu uns ein Vergleich mit Beobachtung XIV, einer schweren Schrumpfniere, auffordert, die ebenfalls neben niedrigen Harnsäurewerthen einen niedrigen $\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N-}}$ Werth aufweist. Wir werden weiter unten noch auf das Verhalten der Harnsäure und Purinbasen bei Nephritis an der Hand dieses Falles eingehen. Hier sei nur noch hervorgehoben, dass der eine normale Fall (X), ebenso wie die Leukämie, höhere Werthe für den Quotienten $\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$ aufweisen, wie die Gichtiker, indessen ohne dass, wie schon hervorgehoben, deren Werthe etwa ausserhalb der normalen Breite liegen. Im übrigen ist es noch bemerkenswerth, dass

Digitized by Google

gerade dieser Gichtiker (Beob. XIII) einen höheren Quotienten aufweist als die übrigen Gichtiker.

(Beobachtung XIII). Es handelte sich hier nämlich um einen 62jährigen Arteriosklerotiker N., der vor 3 Jahren den ersten Anfall von Podagra, im Jahre darauf noch einen leichten Gichtanfall im rechten Fuss und im zweiten und dritten Metacarpophalangealgelenk der rechten Hand erlitten hatte. Dieser Anfall hatte indess, ohne dass er in den beiden letzten Jahren nennnenswerthe Beschwerden, geschweige denn Gichtattacken erlitten hatte, einen Tophus an den fraglichen Gelenken zurückgelassen, der vor 14 Tagen, ohne dass Fieber eintrat, anschwoll. Die Geschwulst musste incidirt werden und es wurde heisser Eiter mit käsigen Massen untermischt, entleert. Der Eiter wurde, analog wie das Blut, auf Harnsäure untersucht und ergab 0,1 g reine Harnsäure. Es handelte sich also in der That um einen vereiterten Tophus. Andere Residuen von Harnsäureablagerungen oder Gelenkdeformitäten waren nicht zu entdecken. Die inneren Organe des Patienten waren ohne Befund. Urin frei. Wir sehen in der folgenden Tabelle (XXI), wie sich in Bezug auf die Harnsäureausscheidung dieser Patient mehr wie ein Gesunder, denn als Gichtiker verhält, und ebenso ist gerade das Verhalten der Purinbasen ganz identisch mit dem, wie wir es beim Gesunden constatiren können. Wir sind daher auch geneigt, diesen Fall als ein Paradigma einer in Bezug auf die Stoffwechselstörung geheilten Gicht anzusehen.

Tabelle XXI.

I. Periode.

No. des Tages	Urinmenge	Harnsäure in g	Harnsäure-N	Basen-N	Ü-N / Basen-N	Bemerkungen
1.	1850	0,3417	0,1139	0,0077	14,0	
2.	1500	0,2418	0,0806	0,0060	13,4	
3.	1700	0,3597	0,1199	0,0095	12,6	
Durchschn.		0,3144	0,1046	0,0077	13,3	

II. Periode.

4.	2200	0,8796	0,2932	0,0080	36,7	10 g Hefenucleinsaures Natrium.
5.	2000	0,8904	0,2968	0,0112	26.5	10 g Hefenucleinsaures Natrium.
Durchschn.		0,8850	0,295	0,0096	31,6	
6.	1800	0,6336	0,2112	0,0156	13,5	
7.	1400	0,3741	0,1247	0,0091	13,7	
8.	1200	0,3345	0,1115	0,0118	9,5	
Durchschn.		0,4474	0,1491	0,0122	12,2	

Der Patient war 8 Tage vorher auf eine purinfreie Diät gesetzt worden.

Die Harnsäuremehrausscheidung beträgt hier in der II. Periode, gegen-

Digitized by Google

über der I., = 1,1412 g oder 0,3804 Ü-N, in der III. Periode = 0,399 g Ü oder 0,133 g Ü-N, insgesammt also 0,5134 g Ü-N. An Purinbasen-N sind eingenommen worden = 1,444, mithin als Harnsäure-N wieder ausgeschieden worden = **35,7 pCt.**, eine Zahl, die noch den Werth überschreitet, den wir bei dem Hefe-Nucleinsäureversuche beim Normalen gefunden haben.

Wir finden bei der Betrachtung des zeitlichen Ablaufes der Harnsäureelimination bereits einen Tag nach der Nucleinsäureperiode die exogene Harnsäureausscheidung beendet, ebenso beginnt eine hohe exogene Harnsäureausscheidung auch schon am 1. Versuchstage der Nucleinsäureperiode. Dieser steile und schnelle Verlauf der exogenen Harnsäureausscheidung findet sich nur bei unseren Curven der Normalversuche.

Wenn wir nun den Ablauf der Purinbasenausscheidung hier an diesem Falle verfolgen, so darf man wohl sagen, dass, sofern überhaupt ein exogener Purinbasenwerth in der II. Periode vorhanden ist, dieser minimal klein ist (der Purinbasen-N der I. Periode beträgt durchschnittlich 0,0077 g, der der Nucleinsäureperiode 0,0096!), ein Werth, der noch innerhalb der Fehlergrenzen liegt. Dementsprechend ist das Verhältniss $\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$ in der II. Periode auch ein exorbitant hohes. Aus dem Durchschnittswerthe der I. Periode mit 13,3, erhebt es sich am 1. Nucleinsäuretage auf **36,7**, am 2. auf 26,5, um in der Nachperiode auf 13,5 wieder abzufallen und bei einem ähnlichen Werthe zu bleiben. Wir sehen also auch hier wieder schnellen Abbau der Purinbasen mit niedrigen exogenen Purinwerthen und schnelle Harnsäurebildung mit hohem exogenem Ü-Werthe. Es gleicht dieses Verhalten des Harnsäure-Basenquotienten fast vollständig der Beobachtung des Normalfalles X, die oben schon besprochen wurde. Indess weist jener Fall am 1. Tage der Thymonucleinsäuredarreichung den merkwürdig niedrigen Quotienten $\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$ von 2,5 auf, während die hohen Werthe erst an den darauffolgenden Tagen sich einstellen. Wir müssen also annehmen, dass am 1. Tage die Purinbasenumbildung und die Harnsäurebildung eine Hemmung erfahren hat, die an späteren Nucleinsäuretagen nicht mehr eingetreten ist. Da dieser Versuch — obwohl es sich um einen Reconvalescenten handelt — als ein Normalversuch anzusehen ist, konnte sich die Meinung herausbilden, dass jenes Verhalten auch das normale, das unseres eben besprochenen Gichtikers dagegen das ungewöhnliche sei; indessen lehrt uns doch die Beobachtung XII an einer weiteren Normalperson, dass auch dort die Hemmung der Purinbasenumbildung an dem ersten Tage der Nucleinsäureverfütterung also ein niedriger $\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$-Werth nicht vorhanden ist. Es zeigt im übrigen dieser Versuch auch sonst genau das gleiche Verhalten wie unser „normaler" Gichtiker. Uebrigens besteht noch eine andere Möglichkeit, den hohen Basenwerth

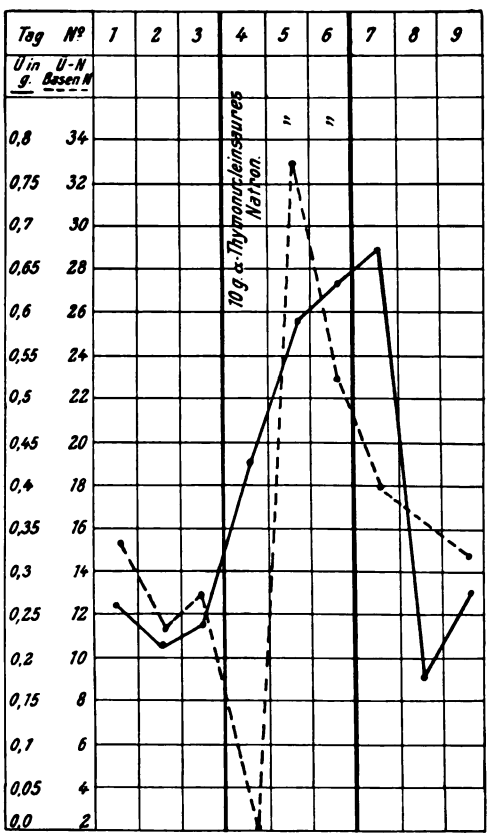
Digitized by Google

am 1. Nucleinsäuretage zu erklären, nämlich die, dass ein Theil der Nucleinsäure ungespalten die Nieren passirt hat und eventuell im Urin nachträglich gespalten worden ist. Wenn auch diese Annahme nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen ist, so scheint sie uns doch zur Erklärung dieses hohen Werthes nicht gerade wahrscheinlich: wir werden aber zur definitiven Entscheidung der Frage, ob bei Menschen Nucleinsäure ungespalten die Nieren passieren kann, noch einschlägige Versuche anstellen und hierüber berichten.

Um nun einen Vergleich einzugehen zwischen dem Verhalten der Basen- bezw. der Harnsäure-Basenquotienten nach Hefe- und α-Thymo-Nucleinsäureverfütterung, wie es einerseits Normalpersonen (zu denen wir auch aus den oben dargelegten Thatsachen heraus die Beobachtung XIII rechnen können), und andererseits Gichtiker darbieten, empfiehlt es sich am meisten die Werthe wieder graphisch in Curven einzuzeichnen: Ein Blick sagt uns dann sofort den typischen Unterschied zwischen beiden.

Wir geben zunächst die Normalversuche wieder.

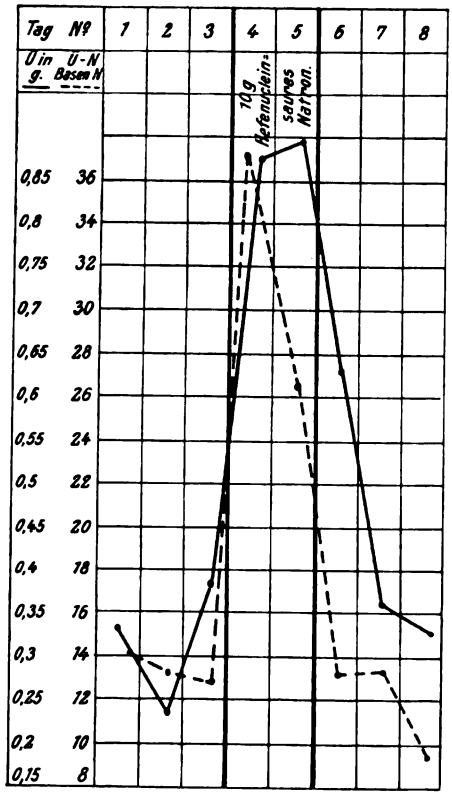
Curve IX (Normalversuch, Beob. X, Tab. XV).[1])



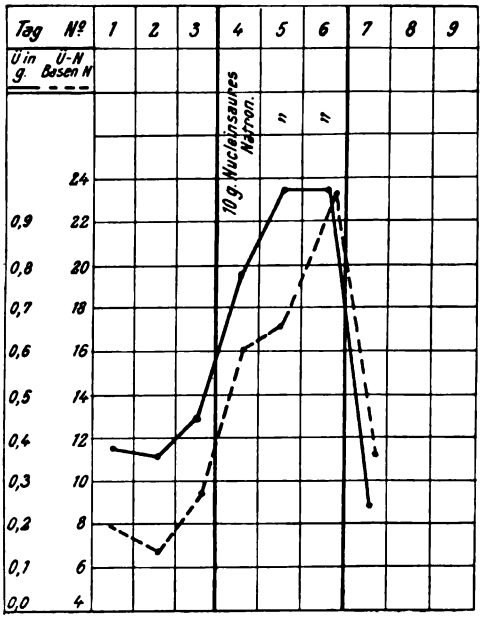
1) In den Curven IX—XVII bedeutet die schraffirte Linie den Quotienten $\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$.

Digitized by Google

Curve X („Normalversuch", Beob. XIII, Tab. XXI).



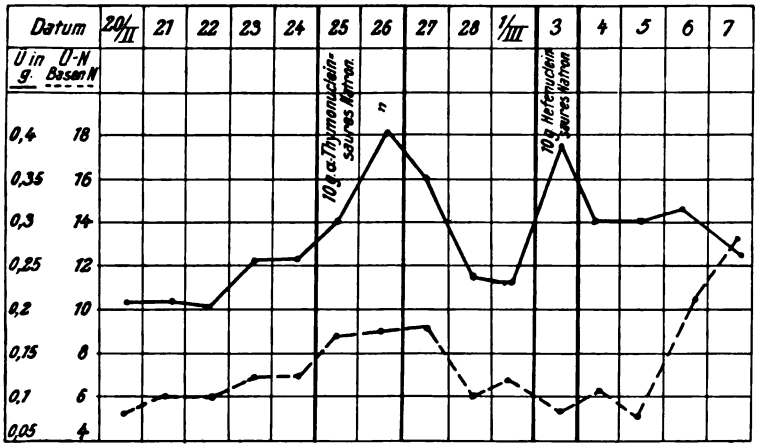
Curve XI („Normalversuch", Beob. XII, Tab. XVII).



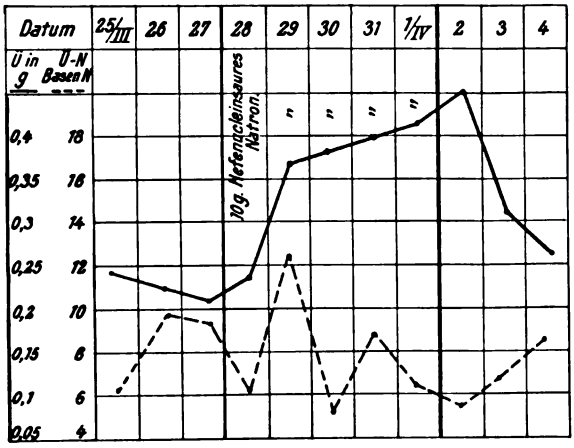
Digitized by Google

Wir lassen nunmehr die entsprechenden Curven von den Gichtikern folgen.

Curve XII (Beob. IV, Tab. IV, Periode V—VII).



Curve XIII (Beob. IV, Tab. IV, Periode IX—XI).

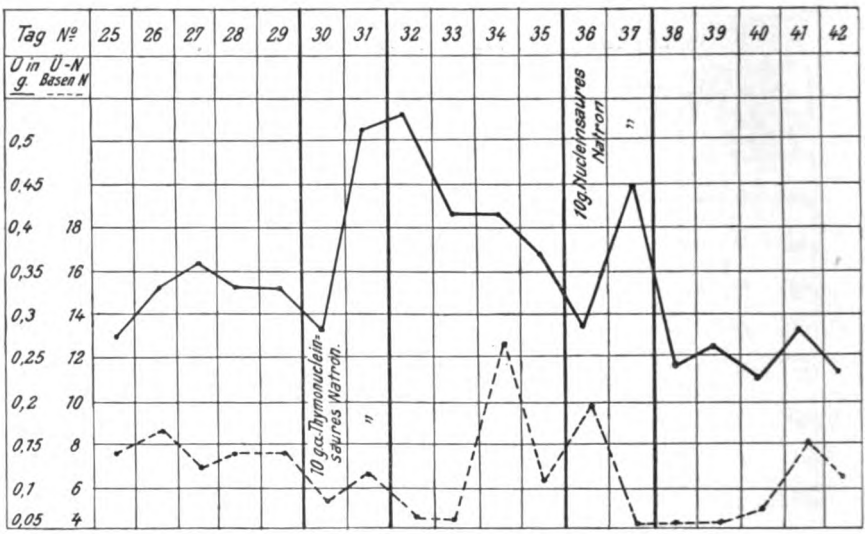


(Man vergleiche auch die Fusspunkte der Curven untereinander.)

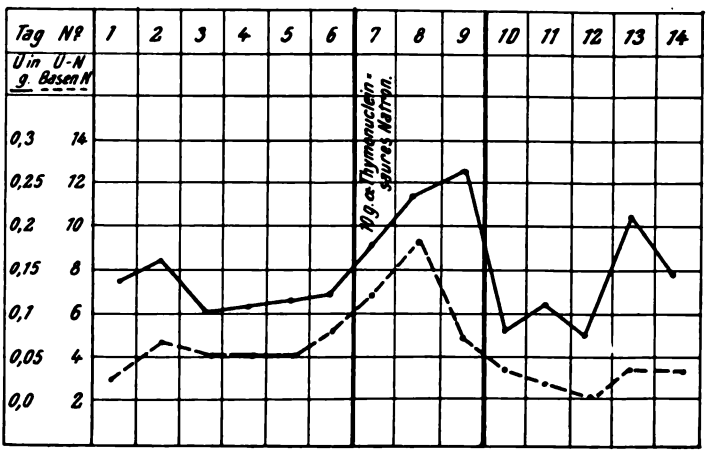
Es zeigt sich an diesen Curven (XII—XV) in ausserordentlich charakteristischer Weise, dass die Linie der Quotienten $\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$ nicht im entferntesten derartige steile Wellenberge zu Zeiten der Nucleinsäureverfütterung beschreibt, wie bei den Normalversuchen. Mitunter erhebt sie sich nicht einmal über das ursprüngliche Niveau, oft sogar namentlich einige Tage nach der Nucleinsäureverfütterung fällt sie sogar unter das Niveau. Dieser markante Unterschied zwischen normalen Personen und Gichtikern besagt uns also folgendes: Da beim normalen Versuch nach Nucleinsäureverfütterung der Quotient $\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$ ganz erheblich ansteigt, beim Gichtiker sich dagegen wenig ändert, mitunter sogar fällt, so heisst das nach dem, was wir oben auseinander gesetzt haben,

Digitized by Google

Curve XIV (Beob. V, Tab. V, Periode V—VII).



Curve XV (Bleigicht, Beob. XI, Tab. XVI).



es geht beim Normalen bei Purinverfütterung die Purinbasenumbildung ausserordentlich schnell vor sich, und ebenso schnell auch die Harnsäurebildung. Beim typischen Gichtkranken geht die Purinbasenumbildung ausserordentlich langsam vor sich und damit Hand in Hand die Harnsäurebildung. Aus dieser Thatsache heraus wird uns aber das Verständniss für das, was wir im vorigen Capitel in folgenden Sätzen präcisirt haben: 1. Bei der Gicht geht bei Verfütterung von Purinen die Harnsäure- und Harnstoffausscheidung verlangsamt und verschleppt vor sich; 2. es ist hier der Integrativfactor der Harnsäurezerstörung verändert, und zwar ist dieser um so grösser, je langsamer und verschleppter die Harnsäure- und Harnstoffelimination vor sich geht; 3. es ist der endogene Harnsäurewerth bei der Gicht in der grösseren Mehrzahl der Fälle unternormal bezw. niedrignormal.

Digitized by Google

Bei der Gicht findet sich eine Störung zunächst im Umbau bezw. Abbau der Purinbasen zur Harnsäure bei exogener Purinverfütterung; infolgedessen geht nicht, wie beim Normalen, die Harnsäurebildung gewissermaassen im Sturmschritt vorwärts, sondern verlangsamt und verschleppt; es wird also die exogene Harnsäure nicht auf einmal in einer kurzen Zeitperiode in die Circulation geworfen, sondern über eine längere Zeitperiode vertheilt und verschleppt. Nach all' unseren Erfahrungen, die wir bei der Verfütterung von irgend welchen chemischen Körpern machen können, z. B. Aminosäuren, Zucker etc., wissen wir aber, dass dann, wenn grössere Mengen auf einmal in der Zeiteinheit in einen Organismus eingeführt werden, der Verlust durch den Harn grösser ist, als wenn sich die gleichen Mengen über eine grössere Zeitperiode vertheilen. Darum ist es von vornherein wahrscheinlich, dass der Verlust an Harnsäure durch den Urin grösser ist, wenn z. B. $^1/_2$ g auf einmal bezw. in einer kurzen Spanne Zeit in die Blutbahn der Menschen gebracht wird, als wenn dieselbe Menge sich auf 24 Stunden vertheilt. Im letzteren Falle ist die Zerstörung wohl auch darum um so geringer, bezw. die durch die Nieren ausgeschiedene Menge um so grösser, als gerade die Nieren ein starkes urikolytisches Ferment besitzen und dieses kleine Mengen Harnsäure wohl zu zerstören im Stande sein wird, von grösseren Mengen aber einen entsprechend grössern Theil ungenutzt abfliessen lassen werden.

Es wird uns darum verständlich, warum bei der Gicht verfütterte Purine zwar vollständig, theils als solche, theils als Harnstoff ausgeschieden werden, die ausgeschiedene Harnsäure aber so gering bezw. die zerstörte Harnsäuremenge so gross ist: weil eben die Purinumbildung so verlangsamt vor sich geht und damit die Harnsäurebildung, wird der Integrativfactor grösser. Wir finden also bei der Gicht nicht nur eine Anomalie der Harnsäurezerstörung, wie sie sich in stets anzutreffender geringer Anhäufung von Harnsäure im Blute findet, sondern wir finden vor allem auch eine gestörte, d. h. verlangsamte Purinbasenumsetzung, und damit eine verlangsamte Harnsäurebildung. **Es handelt sich also bei der Gicht um eine Anomalie des ganzen fermentativen Systems der Harnsäurebildung und Harnsäurezerstörung.** Wenn wir in der Mehrzahl der Gichtfälle und besonders bei denen, bei welchen sich diese fermentative Störung (wenn auch vorläufig nur auf indirectem Wege) im exogenen Purinstoffwechselversuche zeigt, einen so niedrigen endogenen Harnsäurewerth finden, so dürfen wir aus diesem schliessen, dass **auch hier die endogene Harnsäurebildung** gestört ist und wir werden wohl nicht fehl gehen, wenn wir die Ursache jener verringerten endogenen Harnsäurebildung aus Analogieschlüssen an Beobachtungen des exogenen Purinstoffwechsels wieder als Folge einer Anomalie desjenigen fermentativen Apparates ansehen, der den Umbau bezw. Oxydation der Purinbasen in Harnsäure zu bewerkstelligen hat. Insgesammt, d. h. für den endogenen wie exogenen Stoffwechsel in gleicher Weise, ist also das Charakteristikum der Gicht: die Störung der Harnsäurebildung und die Störung der Harnsäurezerstörung. Damit können wir aber der alten Garrod'schen Lehre, von der electiven Störung der Niere in Bezug

Digitized by Google

auf die Ausscheidbarkeit der Harnsäure den Garaus machen: jene Hypothese einer einseitigen funktionellen Schädigung trug schon den Stempel des Gekünstelten an sich und konnte nicht befriedigen. Unsere, aus den Thatsachen sich ergebende Darlegung des verlangsamten Nucleinstoffwechsels bei der Gicht im ganzen fermentativen System des Harnsäureaufbaues und Abbaues, wahrscheinlich betreffend die desamidirenden, die oxydirenden und die urikolytischen Fermente, lässt uns die Gicht wieder als den Ausdruck einer cellulären Stoffwechselkrankheit erscheinen.

Zwei Einwänden haben wir unsererseits noch zu begegnen, erstens dem, dass wir auf der einen Seite von gestörter Harnsäurezerstörung (cf. unsere I. Mittheilung) und auf der andern Seite beim exogenen Harnsäurestoffwechsel von vermehrter Harnsäurezerstörung in Folge der verlangsamten Harnsäurebildung reden.

Die Störung der „Harnsäurezerstörung", auf die wir aus der Anhäufung geringer Harnsäuremengen im Blute der Gichtkranken trotz purinfreier Diät (s. unsere I. Mittheilung) geschlossen haben, erstreckt sich darauf, dass beim Durchströmen arteriellen harnsäurereichen Blutes durch Organgebiete (z. B. Muskulatur), die sonst eine fast vollständige Zerstörung der Harnsäure bewirken, hier ein geringer Theil der Zerstörung entgeht[1]). Da nun hier meist auch die endogene Harnsäurebildung vermindert ist, wird sich auch leicht ein Gleichgewichtszustand herausbilden können zwischen dem Nachschub neuer Harnsäure ins Blut einerseits, der Harnsäurezerstörung und der Harnsäureausscheidung durch die Nieren andrerseits. Als Ausdruck dieses Gleichgewichtes haben wir eben den meist niedrigen endogenen Harnsäurewerth des Urins und den geringen, sich wenig ändernden endogenen Blutharnsäurewerth.

Wenn nun bei dieser „verlangsamten Harnsäurezerstörung", wie wir diesen Gleichgewichtszustand am besten charakterisiren, durch exogene Zufuhr von Purinen Harnsäure mehr als normal in die Blutcirculation geworfen wird, so steigt der Blutharnsäuregehalt selbstverständlich etwas an, aber nur in dem Maasse, als die Harnsäure ins Blut hineingeworfen wird. Nun haben wir aber es wahrscheinlich machen können, dass dieses Hineinwerfen sehr langsam vor sich geht, also daher immer nur kleine Harnsäuremengen in das Blut geworfen werden. (Beim gesunden [cf. die Versuche von Weintraud, l. c. in der I. Mittheilung] steigt der Blutharnsäurespiegel dagegen sehr stark an.) Trotz einer „verlangsamten Harnsäurezerstörung" kann aber auch der Gichtiker noch dieser kleinen Mehrbelastung Herr werden, es wird sich dabei ein neuer Gleichgewichtszustand herausbilden zwischen Harnsäurebildung einerseits, Harnsäureausscheidung und -zerstörung andererseits. Es schliesst also eine Verlangsamung der Harnsäurezerstörung durchaus nicht aus, dass bei vermehrter Harnsäurebildung, sofern diese nur gehörig verlangsamt ist, ein grosser Theil der Harnsäure noch zerstört wird. Je langsamer

1) Es wäre nicht unmöglich, wenn auch nicht wahrscheinlich, dass andere Organe, wie z. B. die Nieren, compensirend dafür eintreten; vergl. hierüber unsere VI. Mittheilung.

Digitized by Google

die Harnsäurebildung, desto grösser wird auch bei verlangsamter Harnsäurezerstörung immer noch diese Harnsäurezerstörung sein; die verlangsamte Harnsäurebildung ist ja aber ein Characteristicum der Gicht.

Eine zweite Möglichkeit haben wir noch ins Auge zu fassen, nämlich die, dass der Abbau der Purinbasen bei exogener Zufuhr von Purinkörpern ein pathologischer ist, nicht insofern, als die Anomalie nur im verlangsamten Abbau besteht, wie wir es für die Gicht wahrscheinlich gemacht haben, sondern dass der Abbau der Purinbasen einen anderen als den gewöhnlichen Weg nimmt.[1]) Z. B. anstatt des gewöhnlichen Weges des Abbaues: Guanin—Xanthin—Harnsäure folgenden Weg: Guanin— 2 Amino- 6—8 Dioxypurin—Harnsäure. Diese Frage lässt sich nur entscheiden, wenn man versucht, den mit dem Urin ausgeschiedenen Basenstickstoff zu identificiren zu Zeiten, wo man reichlich Purine verfüttert hat. Wir haben nun in Fall X und Fall XI (ersterer normal, der zweite eine Bleigicht) in den Perioden der α-Thymo-Nucleinsäureverfütterung den Urin, soweit er nicht zu der gewöhnlichen Analyse verwandt worden war, mit Kupfer gefällt, den Kupferniederschlag der ganzen Nucleinsäure-Tage und der Nachperioden vereinigt und dann den Basenniederschlag analysirt, indessen wir fanden beim Gesunden sowohl wie beim Gichtkranken nur Xanthin, Hypoxanthin und Adenin. Diese Befunde lassen vorläufig keinen Raum zur Annahme eines irgend wie pathologischen bezw. ungewöhnlichen Umbaues der Purinbasen bei der Gicht im angedeuteten Sinne.

Zum Schlusse möchten wir hier noch das Verhalten des Nephritikers hinsichtlich seines endogenen und exogenen Purin- bezw. Harnsäurewerthes prüfen. Wir rollen diese Frage hier auf, weil die Beziehungen der Gicht und der Nephritis doppelte sind, einmal hält eine schwere Nephritis u. U. Harnsäure im Blute zurück und führt zu Ablagerungen von Harnsäure in den Organen (cf. hierzu unsere diesbezügliche V. Mittheilung in diesem Hefte) sodann aber complicirt sich in vorgerückten Stadien manche Gicht mit mehr minder schwerer Nephritis bezw. es unterscheiden manche Autoren sogar eine primäre Nierengicht.

Die Meinungen und Beobachtungen, die in der Literatur über das Verhältnis der Nephritiden zu dem endogenen und exogenen Purinstoffwechsel niedergelegt sind, scheinen eindeutig zu sein. Wir gehen dabei garnicht auf die auf falscher Methodik beruhenden Beobachtungen von Kolisch und v. Fodor ein, sondern citiren Kaufmann und Mohr, die Untersuchungen an 8 purinfrei ernährten Nephritiden (acuten und chronischen) angestellt haben und zu dem Schlusse in Bestätigung früherer Autoren kamen, dass der Nephritiker keine niedrige Ü-Werthe ausscheidet. Ein Fall allerdings unter ihren 8 Fällen — ein im übrigen compensirter Fall von typischer Schrumpfniere — hatte den niedrigen endogenen Werth von 0,282 g Ü. Das Verhältniss der Basen zur Harnsäure war nach ihrer Meinung ein völlig normales.

---

1) Vergl. hierzu Schittenhelm, Bemerkungen über den Purinstoffwechsel. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 89.

Digitized by Google

Auch die Ausscheidung exogener Harnsäure scheint nach neueren Untersuchungen von Weintraud, Rzetkowski, Burian und Schur, Kaufmann und Mohr, H. Strauss und Schliep[1]), nicht wesentlich schlechter zu sein als beim Gesunden. Schon diese Beobachtungen sprechen dagegen, das Verhalten einmal des niedrigen endogenen, dann des niedrigen exogenen Harnsäurewerthes, wie wir es bei der Gicht finden, in eine Parallele mit dem Verhalten der Nephritiker zu setzen: sie bieten ja für gewöhnlich ein anderes Bild dar. Indessen ist es keine Frage, dass in schwer decompensirten Fällen von Nephritis mit urämischen Symptomen, bei denen allerdings auch eine N-Verhaltung vorhanden ist, eine starke Retention von Ü im Blute bezw. in den Organen stattfindet. Man findet dieses Verhalten nach unseren Erfahrungen besonders in Fällen von Schrumpfnieren[2]). Hier ist der Harnsäuregehalt des Blutes gegenüber der Gicht wesentlich erhöht. Nach unseren eigenen Erfahrungen sind Ü-Werthe in 100 ccm Blut von 10—15 mg durchaus möglich.

Einen derartigen Fall von Schrumpfniere mit schweren urämischen Erscheinungen (eingeliefert mit Coma und Krämpfen) haben wir zur Stoffwechselanalyse gewählt, um sein Verhalten hinsichtlich des endogenen und exogenen Purinstoffwechsels zu prüfen.

(Beob. XIV.) Es handelte sich um einen 38jährigen Mann, der vor Jahr und Tag zum ersten Male auf seine Nierenerkrankung aufmerksam geworden war, Polyurie hatte, dazu seit Wochen die ganze Scala urämischer Erscheinungen von Kopfschmerz, Erbrechen bis zum Coma mit Krämpfen. Ein Aderlass befreite ihn aus dem Coma. Danach leidliches Verhalten. Acht Tage später setzt der Stoffwechselversuch ein, nachdem Patient die ganze Zeit hindurch auf eine lactovegetabilische Diät gesetzt worden war; da die Nahrungsaufnahme nicht regelmässig durchzuführen war, verzichten wir auf die Wiedergabe der N-Werthe. Erwähnen möchten wir, dass zur Zeit des Coma das Aderlassblut einen Gehalt von 9 mg Ü in 100 ccm Blut aufwies, einige Tage später sank allerdings die Ü-Menge des Blutes bis auf Spuren. An den inneren Organen fand sich Hypertrophie des linken Ventrikels, Drahtpuls mit stark erhöhtem Blutdruck (systol. bis 250 ccm Wasserdruck Recklinghausen). Im Urin etwa 2 pM. Albumen, reichlich granulirte hyaline Cylinder, Epithelien. Keine Oedeme.

Es fällt an diesem Versuche auf: 1. der niedrige endogene Harnsäurewerth von nur 0,0499 g Ü-N, dabei der relativ hohe Basen-N-Werth von 0,0127, daher auch ein sehr enges Verhältniss von $\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$ = etwa 4. Wir können aus dem hohen Harnsäuregehalt des Blutes, aus den klinischen Symptomen der Urämie wohl ohne weiteres schliessen, dass hier thatsächlich die Retention auch von endogener Harnsäure stattfindet, während hingegen die Ausscheidbarkeit der Basen annähernd normal ist. Als dieser Patient $3 \times 0{,}722$ g Basen-N zugeführt bekommt, ändert sich (in der II. Periode) der Harnsäurewerth gegenüber dem endogenen Werthe

1) Literatur s. bei v. Noorden, Stoffwechselpathologie I. Bd. 2. Aufl. S. 988.

2) cfr. Brugsch, Ueber die Zusammensetzung der Retentions-N des Blutes bei Nephritis. Med. Klinik. 1906.

Digitized by Google

Tabelle XXII.

Tag No.	Urinmenge	Ü in g	Harnsäure-N	Basen-N	Purin-N	Ü-N / Basen-N	Bemerkungen
1.	1810	0,1134	0,0378	0,0153	0,0531	2,5	—
2.	2600	0,1348	0,0449	0,0083	0,0532	5,5	—
3.	2600	0,2010	0,0670	0,0146	0,0816	4,6	—
Durchschnitt		0,1497	0,0499	0,0127	0,0626	4,2	—
				II. Periode.			
4.	2400	0,2504	0,0835	0,0395	0,1230	2,1	10 g Nucleins. Na-Böhringer = 1,335 g N
5.	2000	0,1110	0,0370	0,0112	0,0482	3,3	Desgl.
6.	2500	0,0840	0,0280	0,0087	0,0367	3,2	Desgl.
Durchschnitt		0,1485	0,0495	0,0198	0,0693	2,9	—
				III. Periode.			
7.	2000	0,1275	0,0425	0,0095	0,0520	4,5	—
8.	2500	0,0840	0,0280	0,0070	0,0350	4,0	—
9.	2200	0,1110	0,0370	0,0093	0,0463	4,0	—
Durchschnitt		0,1075	0,0358	0,0086	0,444	4,2	—

der I. Periode gar nicht; wir müssen also sagen, dass von dem Basen-N als Harnsäure nicht eine Spur ausgeschieden worden ist, dagegen steigt der Basenwerth in der II. Periode etwas an (der exogene Basenwerth beträgt hier in der ganzen II. Periode 0,0213), doch stellt er knapp 0,3 pCt. des eingenommenen Basenwerthes dar. In der III. Periode sinkt sogar der endogene Harnsäurewerth wie der Basenwerth, indessen ohne dass sich das Verhältniss $\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$ ändert. Wir können also sagen, dass dieser Fall von Schrumpfniere mit schwerer Urämie sich durch starke Harnsäureretention sowohl der endogenen wie exogenen auszeichnet, weniger durch Retention von Purinbasen; desshalb das engere Verhältniss beider als in der Norm. Wir können hierin vielleicht ein Characteristicum für Retentionen von Harnsäure sehen, doch müssen erst darüber weitere einschlägige Untersuchungen unterscheiden. Die Frage, was mit der retinirten Harnsäure geschieht, können wir kurz abthun: ein Theil dieser wird sicher in den Organen abgelagert (s. unsere IV. Mittheilung hierüber), ein anderer Theil wird wahrscheinlich durch urikolytische Fermente zerstört werden, weil sonst sich im Laufe längerer Zeitperioden unter diesen Verhältnissen enorme Harnsäuremengen aufstapeln müssten. Nochmals möchten wir aber hervorheben, dass unser Fall ein solcher schwerster Art im Stadium der Decompensation war, und dass daher ein Vergleich mit der Gicht unter dem Gesichtspunkte der „Nieren-Retention“ nicht möglich ist. Leichtere Fälle machen derartige Erscheinungen nicht.

Digitized by Google

XXXII.

Aus der II. medicinischen Universitätsklinik in Berlin.

Zur Stoffwechselpathologie der Gicht.

IV. Mittheilung.

Ueber den Befund von Harnsäure in Organen.

Von

Theodor Brugsch und **Alfred Schittenhelm,**
klinischen Assistenten.

In neuerer Zeit ist durch Levison[1]) und durch Luff[2]) darauf hingewiesen worden, dass man bei den Autopsien nierenkranker Personen häufig uratische Ablagerungen in den Gelenken finden kann. So konnte Levison unter 42 Fällen 12mal einen positiven Befund constatiren und feststellen, dass bei primärer Granularatrophie der Niere regelmässig uratische Flecken in den Gelenken anzutreffen sind. Andererseits ist es lange bekannt, dass man bei Nephritischen uratische Ablagerungen in den Nieren finden kann, ohne gleichzeitiges Vorhandensein solcher in anderen Organen. Vor Allem hat Ebstein[3]) auf diesen Befund von Nephritis uratica und ihre Bedeutung für die Erklärung der primären Nierengicht hingewiesen.

Auch in anderen Geweben wurde Harnsäure post mortem aufgefunden. So erwähnt Ebstein[4]) Beobachtungen von Neukomm, wonach bei einem an Typhus verstorbenen Mädchen im Muskelgewebe des Pectoralis und Serratus anticus und bei einer an Syphiliskachexie verstorbenen Weibsperson im Herzmuskel Harnsäure nachweisbar war. Bei Ebstein finden wir auch Angaben über ältere Befunde von Harnsäure an beliebigen Stellen des Nervensystems (Meningen, Gehirn etc.).

Hier wäre noch eine von Ebstein[5]) gemachte Beobachtung zu erwähnen. Es handelte sich um einen 51jährigen Mann, welcher an hyper-

---

1) Levison, Die Harnsäurediathese. Diss. Berlin 1893; Zur Lehre von der Pathogenese der Gicht. Zeitschr. f. klin. Med. 1894. Bd. 26. S. 293.

2) Luff, Die Gicht. Berlin 1900.

3) Ebstein, W., Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1906.

4) l. c. S. 162.

5) Zeitschr. f. klin. Med. 1881. Bd. 28. S. 222 und l. c. S. 251.

Digitized by Google

trophischer Lebercirrhose litt, und der an Diabetes zu Grunde ging. Derselbe leugnete zwar, jemals Gichtparoxysmen gehabt zu haben, indess stammte er aus einer schwer belasteten Familie, in welcher auch die Gicht nicht fremd war; so hatte sein ältester ca. 27jähriger Sohn bereits eine ganze Reihe von Anfällen überstanden. In der Leber dieses Mannes fanden sich krystallisirte Concretionen inmitten des sehr stark hyperplastischen Bindegewebsgerüstes, welche Ebstein als vielleicht mit Hypoxanthin vermischte Guaninconcretionen auf Grund der damit angestellten chemischen Reactionen ansprechen zu müssen glaubte. Ebstein bemerkt, dass bis jetzt niemals typische Gichtherde in der Leber bei der anatomischen Untersuchung von an der Gicht gestorbenen Personen gefunden wurden und auch Minkowski[1]) kann keine einschlägige Beobachtung anführen.

Es steht also fest, dass es in allerhand Organen zu Harnsäureablagerungen kommen kann. Man hat sich jedoch stets mit dem mikroskopischen Nachweis, der ab und zu noch durch die Anstellung der Murexidprobe ergänzt wurde, begnügt und abgesehen von den Gelenken nur höchst selten von den Ablagerungen chemische Untersuchungen angestellt. Wo sie aber angestellt wurden, waren sie stets von negativem Erfolge begleitet.

Bei der Schwierigkeit des Nachweises von Harnsäure in Organen ist es nicht Wunder zu nehmen, dass darüber noch wenig gearbeitet wurde. Die Methodik ist aber jetzt so gut ausgebaut, dass man sich nunmehr wohl damit beschäftigen kann. Wir halten aber Untersuchungen darüber für sehr wichtig, weil sie einmal im Stande wären, zu zeigen, dass nicht nur in den Gelenken, sondern auch im übrigen Körper Harnsäure beim Gichtiker entsprechend der allgemeinen Stoffwechselstörung zu finden sein wird und weil andererseits vielleicht die Quantität etwa gefundener Harnsäure gewisse Rückschlüsse gestatten könnte auf die Grösse einer eventuellen Harnsäurestauung im Organismus, endlich deshalb, weil ein Befund von grösseren Mengen Harnsäure in Organen, welche hohe urikolytische Fähigkeiten besitzen, wie z. B. die Leber, die Niere etc. einen Einblick gewähren kann in die Grösse einer Störung der urikolytischen Fermentreactionen.

Von diesen Gesichtspunkten aus haben wir angefangen, uns mit dem Harnsäurenachweis in Organen zu beschäftigen. Leider war es uns nie möglich, eine typische Gelenkgicht daraufhin zu untersuchen und wir betrachten daher unsere Untersuchungen nur als einleitende. Da wir aber doch bemerkenswerthe Resultate zu verzeichnen haben, welche in den Rahmen der vorliegenden Gichtarbeiten hineingehören, und wir zudem glauben, anderen, welche sich damit beschäftigen wollen, methodisch werthvolle Winke geben zu können, wollen wir unsere Resultate hier mittheilen.

Was zunächst die Methodik anbelangt, so halten wir es für das Zweckmässigste, dieselbe, welche je nach der Menge der erhaltenen Purinkörper etwas variiren kann, für ein Organ, wie z. B. die Leber, zu

1) Minkowski, O., Die Gicht. Wien 1903.

Digitized by Google

beschreiben, welche sehr reichlich Purinbasen enthält. Es ist nämlich zweifellos das Schwierigste, kleine Mengen Harnsäure aus einer grossen Menge Purinbasen so zu isoliren, dass sie mit Sicherheit als solche charakterisirt werden kann. Vor allem ist zu bemerken, dass bei in üblicher Weise durch Einengen in salzsaurer Lösung erhaltenen Gemischen von Harnsäure und Purinbasen, welche bei starkem Vorwiegen der Letzteren immer zusammen auskrystalliren, die Murexidprobe kein einwandfreies Kriterium darstellt, weil dieselbe z. B. mit Guanin in salzsaurer Lösung angestellt, ebenfalls ein positives Resultat giebt. Andererseits ist die übliche Trennungsmethode zwischen Harnsäure und Purinbasen nach Horbaczewski[1]), welche darin besteht, dass immer 0,1 g des Gemisches in 2 ccm concentrirter Schwefelsäure gelöst und dann auf das Vierfache mit Wasser verdünnt werden, wobei die Harnsäure nach einigem Stehen ausfällt, während die Purinbasen in Lösung gehalten werden, keine absolut sicheren Resultate ergeben, da bei mehrfachem Ueberwiegen der Purinbasen, vor allem des Guanins, einmal die Harnsäure schwerer und weniger quantitativ ausfällt und andererseits das Guanin, wenn reichlich vorhanden, in der bekannten nadelförmigen Krystallform mit der Harnsäure zusammen als schwefelsaures Salz auskrystallisiren kann.

Nach mancherlei Erfahrungen sind wir bei unseren Versuchen wie folgt vorgegangen, wobei wir uns an die zur Isolirung und Identificirung von Purinbasen aus Organen von Krüger und Schittenhelm[2]) angegebene Methode hielten. Das zu untersuchende Organ wurde frisch gewogen, fein zerkleinert und mit der vierfachen Menge 5proc. Schwefelsäure durch mindestens fünfstündiges Kochen über freier Flamme hydrolysirt. Darnach wurde mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaction versetzt, mit Essigsäure angesäuert und heiss abfiltrirt. Der Filterrückstand wurde nochmals in Alkali gelöst, mit Essigsäure gefällt und abfiltrirt. Aus den vereinigten Filtraten wurden die Purinkörper nach der Kupfersulfat-Bisulfit-Methode gefällt. Die gut gewaschenen und in Wasser suspendirten Kupferoxydulverbindungen der Purinkörper wurden mit wenig Schwefelsäure angesäuert und heiss mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Im Filtrat vom Schwefelkupfer wurde durch Einengen der überschüssige Schwefelwasserstoff verjagt und dann die Fällung wiederholt. Nunmehr wurde salzsauer stark eingeengt und darnach zwölf Stunden stehen gelassen. Vom Ausgefallenen wurde abfiltrirt, das erhaltene Gemenge in ganz verdünnter Salzsäure suspendirt und wieder eingeengt. Diese Procedur wird je nach der Art des Organs resp. der Menge der in ihm gleichzeitig vorhandenen Purinbasen einmal oder öfter wiederholt und so erhält man, da die Basen im Gegensatz zur Harnsäure in verdünnter Salzsäure relativ leicht löslich sind, endlich die Harnsäure, wenn auch mit kleinen Verlusten, doch ziemlich quantitativ. Endlich fügt man zweckmässig noch die Horbaczewski'sche Methode an. Die vereinigten Filtrate werden dann mit Natronlauge alkalisch ge-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 1894. Bd. XVIII. S. 341.
2) Zeitschr. f. phys. Chem. 1902. Bd. XXXV. S. 153 u. 1905. Bd. XLV. S. 14.

Digitized by Google

macht, mit Essigsäure angesäuert und mit der Kupfersulfat-Bisulfit-Methode gefällt. Die Trennung der Basen geschah nach Krüger und Schittenhelm[1].

Auf diese Weise haben wir in einigen darauf hin untersuchten beliebigen menschlichen Organen nie Harnsäure aufzufinden vermocht. Dagegen erzielten wir in folgendem Falle ein positives Resultat.

22jähriger Zapfer ohne hereditäre Belastung hatte vor 4 Jahren eine „Influenza", an der er 14 Tage zu Hause krank lag. Sonst war er früher nie krank. Er arbeitete seit 5 Jahren in Berliner Gastwirthsbetrieben. Dabei hatte er täglich 5—6 Glas Bier und 3 Gläschen Schnaps getrunken. Vor zwei Jahren wurde bei ihm gelegentlich seiner Einstellung zum Militär eine Nierenkrankheit constatirt, weshalb er nach 4 Wochen, die er im Lazareth zubrachte, wieder entlassen wurde. Seit 1906 urämische Erscheinungen, Kopfschmerzen und Erbrechen. Zugleich Abnahme der Sehkraft. Er wurde deshalb in die II. medicinische Klinik aufgenommen.

Im Urin fand sich Albumen, im Sediment zahlreiche granulirte und hyaline Cylinder.

Patient bekam während seines 5monatigen Aufenthaltes in der Klinik häufig urämische Attaquen und vorübergehend pericarditische und pleuritische Symptome. Zu bemerken ist, dass weder an den Gelenken noch sonstwo gichtische Symptome zu finden waren. Der Exitus trat schliesslich in der Klinik ein.

Sectionsbefund: Pericarditis serofibrinosa, Pleuritis fibrinosa adhaesiva. Stauungslunge. Gichteinlagerungen in den Nieren. Schrumpfniere.

Von diesem Patienten haben wir eine Niere und die Leber der Analyse unterworfen.

a) Niere.

Gewicht 200 g.

An der Niere sind schon makroskopisch Harnsäureeinlagerungen zu erkennen.

Sie wird, wie beschrieben, behandelt. Isolirt wurden

0,15 g Harnsäure.

b) Leber.

Gewicht ca. 2000 g.

Erhalten wurden 0,1 g Harnsäure.

Bei der weiteren Verarbeitung finden sich die Purinbasen in folgender Vertheilung:

Guanin 1,1 g.

Adenin als Picrat isolirt und gewogen 1,7 g. S. P. 281°.

Xanthin 0,38 g.

Hypoxanthin 0,25 g.

Was zunächst die Purinbasen der Leber anbelangt, so entspricht der vorliegende Befund genau dem, was wir von allen anderen thierischen

1) l. c.

Digitized by Google

Organen wissen. Die Hauptmasse dabei machen die Aminopurine, die wesentlichsten Stützen des Zellnucleins, aus, während die Oxypurine, als deren Abbauproducte, nur einen kleinen Bruchtheil von der Gesammtmenge des Organpurinbestandes darstellen. Es fand sich also eine normale Zusammensetzung des Zellnucleins.

Bemerkenswerth ist dagegen der Befund von Harnsäure in Leber und Niere. Normaler Weise wird in diesen Organen keine Harnsäure gefunden, weil sie entweder in statu nascendi durch das urikolytische Ferment, welches ja gerade in Leber und Niere eine sehr hohe Wirkungskraft besitzt, umgesetzt wird oder aber sofort ausgeschwemmt und eliminirt wird. Sobald also beträchtlichere Mengen von Harnsäure in diesen Organen nachweislich sich ansammeln, muss entweder ein Defect der Urikolyse oder der Ausschwemmung oder aber eine Combination beider vorliegen. In vorstehendem Falle ist für die Niere zweifellos eine Combination beider anzunehmen, indem bei ganz intacter Urikolyse ein längeres Liegenbleiben von Harnsäure mitten im fermentabsondernden Gewebe kaum denkbar ist und andererseits in Folge der destructiven Processe im anatomischen Bau der Niere sicherlich eine Störung der Elimination vorgelegen hat.

Die letztere bewirkt eine allgemeine Harnsäureretention, so dass im Blute relativ beträchtliche Mengen angeschoppt werden, wie wir bereits in einer der vorstehenden Arbeiten zahlengemäss erwiesen. Die auf diese Weise vermehrte Blutharnsäure wird natürlich auch auf die Organe rückwirken, so dass dieselben einen mehr oder weniger grossen Harnsäuregehalt je nach ihrem Blutreichthum besitzen. In unserem Falle wurden 0,1 g Harnsäure aus der Leber isolirt und wir gehen nicht fehl, anzunehmen, dass bei der Isolirung derselben sicherlich in quantitativer Beziehung erhebliche Fehlerquellen mitrechnen, so dass die Gesammtmenge in Wirklichkeit erheblich grösser ist. Bedenken wir, dass nach unseren Analysen und nach den anderer Autoren im urämischen Blute immer nur Milligramme, höchstens aber 1—2 Centigramme in 200 g Blut gefunden wurden, so dürfen wir wohl annehmen, dass die in der Leber gefundene Harnsäure nicht allein auf den Blutgehalt derselben zurückzuführen ist, sondern dass höchstwahrscheinlich im Parenchym uratische Niederlagen existirt haben, welche vielleicht auf ähnlichem Wege zu Stande gekommen sind, wie die in der Niere.

Die Annahme einer urikolytischen Störung, wodurch der Fall als Gicht charakterisirt wurde, neben einem eliminatorischen Defect der Niere findet eine Stütze in der Thatsache, dass der Kranke lange Jahre der Schädlichkeit grösserer Mengen von Alkohol ausgesetzt war, welcher zweifellos den Nucleinstoffwechsel ungünstig beeinflusst. Wir brauchen nur auf die Versuche von Pollak[1]) hinzuweisen, welcher durch seine Stoffwechseluntersuchungen dafür den stricten Beweis erbrachte.

Somit hat sich also ergeben, dass bei einer „Nephritis uratica" Ebstein's auch in der Leber trotz ihrer anatomischen Intactheit uratische

1) D. Arch. f. klin. Med. Bd. LXXXVIII. 1906.

Digitized by Google

Depôts anzunehmen sind und es ist höchst wahrscheinlich, dass bei einer Ausdehnung der Analysen auf die anderen Organe auch da ähnliche Befunde erhoben werden können. Damit aber verallgemeinert sich das Bild der Störung im Harnsäurestoffwechsel, welches wir uns gewohnheitsmässig bald auf die Niere, bald die Gelenke beschränkt vorstellen, und wir kommen zu der Anschauung, dass, wenn hier Harnsäuredepôts sich finden, zweifellos auch an anderen Orten der Harnsäureumsatz gestört ist und zu Anhäufungen geführt hat, welche aber, wie besonders hervorzuheben ist, keineswegs grobe Krankheitssymptome im klinischen Bilde zu machen brauchen.

Digitized by Google

XXXIII.

Aus der II. medicin. Universitätsklinik in Berlin.

Zur Stoffwechselpathologie der Gicht.

V. Mittheilung.

Ueber den Abbau von Glykokoll und Alanin beim gesunden und gichtkranken Menschen.

Von

Theodor Brugsch und **Alfred Schittenhelm,**
klinischen Assistenten.

Ueber das Vorkommen von Glykokoll im Urin Gichtkranker liegen mehrere Untersuchungen vor. Zunächst hat Ignatowski[1]) in 7 Gichtfällen jedes Mal Glykokoll im Urin nachzuweisen vermocht und zwar durchschnittlich in Mengen von 100—200 mg im Tag, ein Befund, welcher durch Lipstein[2]) und Walker Hall[3]) bestätigt werden konnte. Durch die Versuche von Embden und Reese[4]), Forssner[5]), Abderhalden und Schittenhelm[6]), sowie Samuely[7]) hat sich gezeigt, dass dieser Befund nichts Abnormes an sich hat und nicht als typisch für die Gicht genommen werden darf, da auch aus dem Urin von Gesunden Glykokoll in ähnlichen Mengenverhältnissen isolirt werden kann. Trotzdem hat der Befund von Glykokoll im Urin Gichtkranker eine weitgehende Beachtung gefunden und hat sogar die Grundlage abgegeben für neue Gichttheorien. Es

---

1) Ignatowski, A. Ueber das Vorkommen von Aminosäuren im Harn, vorzugsweise bei der Gicht. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904. B. 42. S. 388.

2) Lipstein, A. Die Ausscheidung der Aminosäuren bei Gicht und Leukämie. Hofmeister's Beitr. 1905. Bd. VII. S. 527.

3) Walker Hall, Glykokoll und andere Aminosäuren im pathol. Urin. The Bio-Chemic. Journal. 1906. Bd. 1. S. 241.

4) Embden und Reese, Ueber die Gewinnung von Aminosäuren aus normalem Urin. Hofmeister's Beitr. 1903. Bd. VII. S. 411.

5) Forssner, Ueber das Vorkommen von freien Aminosäuren im Harn und deren Nachweis. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906. Bd. 47. S. 115.

6) Abderhalden und Schittenhelm, Ueber den Gehalt des normalen Menschenharns an Aminosäuren. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906. Bd. 47. S. 339.

7) Samuely, Zur Frage der Aminosäuren im normalen und pathologischen Harn. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906. Bd. 47. S. 376.

Digitized by Google

handelte sich dabei im wesentlichen um zwei Gesichtspunkte, die in Erörterung gezogen wurden, einmal um die Frage nach der Herkunft des Glykokolls und dessen eventuelle Beziehungen zur Harnsäurezerstörung, sodann darum ob das Auftreten von Glykokoll zu nehmen ist als ein Zeichen dafür, dass bei der Gicht eine Störung des harnstoffbildenden Fermentes vorliege.

I. Hat das Glykokoll Beziehungen zum Nucleinstoffwechsel, speciell zur Harnsäure?

Chemische Beziehungen zwischen Harnsäure und Glykokoll sind verschiedentlich aufgefunden. Zunächst ist es Strecker[1]) gelungen, durch directe Aufspaltung der Harnsäure mit Chlor- und Jodwasserstoff im Einschmelzrohr als Endproducte der Reaction Ammoniak, Kohlensäure und Glykokoll zu erhalten. Weiterhin konnte Hugounenq[2]) durch Zersetzung der Harnsäure mit Ammoniumpersulfat als Spaltproducte Allantursäure, Harnstoff und Glykokoll erhalten. Endlich hat Horbaczewski[3]) durch Zusammenschmelzen von Glykokoll und Harnstoff die synthetische Darstellung von Harnsäure zu erreichen vermocht. Es war also naheliegend, zu untersuchen, ob nicht auch im Organismus Glykokoll aus Harnsäure entstehen kann.

Wiener[4]) hat dieses Problem zunächst angegriffen und durch Versuche an Kaninchen den Beweis zu erbringen versucht, dass in der That Glykokoll ein Zersetzungsproduct der Harnsäure darstellt. Wiechowski[5]) hat jedoch später gezeigt, dass diese Versuche keine bestimmten Schlüsse zulassen und auch weitere Versuche Wiener's, in welchen mit Harnsäure beschickte Rindercolatur nach vierstündigem Schütteln untersucht wurde, haben zu keinem endgültigen Resultate geführt. Schittenhelm[6]) hat auf demselben Weg einmal Glykokoll nachweisen zu können geglaubt; zahlreiche spätere Versuche haben jedoch zu keinem einwandfreien Resultat geführt. Die Befunde von Glykokoll im Urin haben nun diese Frage erneut wieder in Fluss gebracht.

Einmal lag es im Bereiche der Möglichkeit, dass beim Ausschütteln des Urins mit β-Naphtalinsulfochlorid durch die alkalische Reaction die Harnsäure in ähnlicher Weise unter Entstehung von Glykokoll gespalten würde, wie es in den Versuchen von Strecker und Hugounenq der

---

1) Strecker, Bildung von Glykokoll aus Harnsäure. Annal. d. Chem. u. Pharmac. 1868. Bd. 146. S. 142.

2) Hugounenq, De l'action oxydante de persulfate d'ammoniaque sur quelques principes immédiats de l'organisme. Compt. rend. Bd. 132. S. 91—93.

3) Horbaczewski, Synthese der Harnsäure. Monatshefte für Chem. 1892. Bd. III. S. 796.

4) Wiener, Ueber Zersetzung und Bildung von Harnsäure im Thierkörper. Arch. f. exper. Path. und Pharm. 1899. Bd. 42. S. 373.

5) Wiechowski, Die Gesetze der Hippursäuresynthese. Hofmeister's Beitr. 1905. Bd. VII. S. 204—272.

6) Schittenhelm, Ueber Harnsäurebildung und Harnsäurezersetzung in den Auszügen der Rinderorgane. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 45. S. 150.

Digitized by Google

Fall war. In jüngster Zeit hat Hirschstein[1]) die Frage dadurch zu entscheiden gesucht, dass er eine Lösung von reiner Harnsäure in etwa 5 proc. Natronlauge mit β-Naphtalinsulfochlorid mehrere Stunden lang schüttelte und hernach, wie üblich, verarbeitete; er will nun ein krystallinisches Rohproduct erhalten haben, das durch Ueberführung in die Barytverbindung als Glykokoll identificirt werden konnte. Hierzu ist sofort zu bemerken, dass selbstverständlich zum Beweise eines so wichtigen Versuchsresultates eine volle Charakterisirung des Reactionsproductes verlangt werden muss mit Schmelzpunkt und Analyse. Auch Frey[2]) hat sich in seiner ersten Mittheilung dieses mangelhaften Nachweises bedient. Dadurch dass aus dem Rückstande der Aetherextractes sei es des Urins, sei es des Blutes, sei es einer Harnsäurelösung irgend etwas mit Baryt oder Calcium einen Niederschlag giebt, ist noch lange nicht sicher gestellt, dass es sich dann um Glykokoll handelt. Das ist von authentischer Seite nie behauptet worden. Ehe man aber grosse Schlüsse zieht, muss man sich erst der absoluten Sicherheit seines Untersuchungsresultates vergewissern.

Wir müssen also schon aus theoretischen Gründen den Befund von Hirschstein als unbewiesen betrachten. Uebrigens können wir hier bemerken, dass schon früher gelegentlich der Untersuchungen über Aminosäuren im normalen Harn zur Aufklärung der Herkunft des Glykokolls Abderhalden und Schittenhelm[3]) dieselbe Versuchsanordnung beschritten hatten ohne das geringste positive Resultat. Auch wir haben denselben Versuch nochmals wiederholt, ohne Glykokoll zu erhalten:

Versuch: 4 g Harnsäure wurden in einem Ueberschuss von Normalnatronlauge gelöst und, wie üblich, mit β-Naphtalinsulfochlorid geschüttelt. Dauer 24 Stunden. Die weitere Verarbeitung ergab kein Glykokoll.

Hier sei ein einschlägiger Versuch von Emil Fischer[4]) erwähnt. Derselbe hat festgestellt, dass beim Erhitzen von Harnsäure mit wässerigem Alkali (Normalkalilauge in Ueberschuss) auf 100° im geschlossenen Rohr 36 Stunden lang nur ganz wenig zersetzt wird. Er erwähnt zwei Versuche; beim einen konnten von 0,9965 g wiedergewonnen werden 0,8872 g (Verlust 11 pCt.), beim anderen von 1,0007 g 0,9138 g (Verlust 8,7 pCt.); als Zersetzungsproducte fanden sich Ammoniak und Methylamin. Sodann muss noch erwähnt werden eine Angabe, welche sich bei Beilstein[5]) findet, wonach bei längerem Stehen von Harnsäure in Kalilauge sich Uroxansäure, dann Kohlensäure, Harnstoff, Glyoxalharnstoff und schliesslich

---

1) Hirschstein, Die Beziehungen des Glykokolls zur Harnsäure. Zeitschr. f. exper. Path. und Ther. 1907. Bd. VI. S. 1 u. ff.

2) Frey, Das Krankheitsbild Gicht nach Kionka's Theorie. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1905. Bd. 2. S. 36.

3) Nicht publicirt.

4) Emil Fischer, Einfluss der Salzbildung auf die Verseifung von Amiden und Estern durch Alkalien. Bericht. der deutsch. chem. Gesellsch. 1899. Bd. 31. S. 3226; sowie derselbe, Synthesen in der Puringruppe. Bericht. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1899. Bd. 32. S. 435 spec. 498.

5) Beilstein, Handbuch der organ. Chem. 1893. Bd. 1. S. 1333.

Digitized by Google

Kohlensäure, Ammoniak und Oxalsäure bildet. Es ist also bis jetzt auf diesem Wege nie Glykokoll gefunden worden.

Im Anschluss hieran möchten wir eine Beobachtung erwähnen, welche uns von einigem Interesse erscheint. Dieselbe stammt von Horsford[1]). Dieser Autor beschreibt eine Verbindung von Glykokoll mit harnsaurem Ammoniak $C_7H_{12}N_6O_5 = C_2H_3 (NH_2) O_2 + NH_4C_5H_3N_4O_3$). Es erscheint uns nicht ausgeschlossen, dass eine derartige Paarung auch eventuell im thierischen Organismus vorkommen könnte.

Alles in allem geht aus dem Gesagten hervor, dass eine Zersetzung von Harnsäure durch Alkali unter Bildung von Glykokoll bis jetzt noch nicht erwiesen ist.

Eine zweite Möglichkeit, die Frage nach der Beziehung zwischen Harnsäure und Glykokoll der Entscheidung näherzubringen, lag auf dem Wege des Stoffwechselversuchs. Hierüber liegen einmal Versuche von Samuely[2]) vor. Dieser Autor gab einem gesunden Menschen zur gewöhnlichen Kost drei Pfund Kalbsbries zu, ohne eine Steigerung, eher sogar eine Verminderung der Glykokollfraction zu erhalten; ebenso negativ verlief ein Versuch mit einem Arthritiker, dem er zwei Tage hintereinander zur gewöhnlichen Kost zweieinhalb Pfund Kalbsbries zulegte. Hirschstein[3]) hat nun, ohne Berücksichtigung der Samuely'schen negativen Resultate, ähnliche Versuche angestellt und gefunden, dass bei normalen Menschen nach Verfütterung von reiner Harnsäure (täglich 3 g, einmal 6 Tage hintereinander) stets Glykokoll im Harn auftritt, ebenso soll es zu einer Glykokollausscheidung nach reichlicher Zufuhr von Nucleinsubstanzen in Gestalt von Kalbsbries (2 Tage hintereinander 500 g zur purinfreien Kost) kommen. Der Gichtkranke verhält sich dagegen unter denselben Umständen ganz anders; bei ihm findet sich, nach dem Autor, consecutive Glykokollausscheidung nach Harnsäure- oder Nucleinverfütterung, während sie dagegen bei purinfreier Diät da sein kann; besonders bemerkenswerth findet Hirschstein den Umstand, dass im Gichtanfall, also in der „Harnsäureausscheidungsperiode" ein niedriger Werth von Glykokoll gefunden wird, während in der anfallsfreien Zeit in der „Harnsäureretentionsperiode" verhältnissmässig hohe (um ungefähr das doppelte) erhöhte Werthe gefunden wurden. Hirschstein kommt so zu der Annahme, dass bei der Gicht in Folge einer Insufficienz der harnsäureausscheidenden Kräfte die Harnsäure im Blut zurückgehalten wird und dafür das intermediäre Abbauproduct im Harn erscheint. Tritt dagegen im Anfall jene plötzliche gewaltsame Harnsäureentladung ein, so verschwindet das Glykokoll wieder aus dem Harn. Merkwürdig berührt ein weiterer Satz von Hirschstein[4]): „Wenn wir also auch nicht in jedem Fall von Gicht Glykokoll im Harn finden, so ist doch der umgekehrte Schluss sicher gerechtfertigt, dass, wo ohne sonstige nachweisbare Ursache Glykokoll vielleicht noch in Verbindung mit einem auffallend niedrigen endogenen Harnsäurewerth

1) Horsford, Annal. d. Chem. 60. S. 38.
2) l. c.
3) l. c.
4) l. c. S. 12.

Digitized by Google

auftritt, mit hoher Wahrscheinlichkeit die Diagnose Gicht gestellt werden kann".

Hierbei vergisst ja Hirschstein ganz den Befund von Glykokoll in normalem Urin.

Wir wollen nicht weiter auf die Hirschstein'schen Versuche eingehen. Wir wollen nur bemerken, dass dieser Autor zum Nachweis des Glykokolls sich stets mit der Barytfällung des erhaltenen unreinen β-Naphtalinsulfoproductes begnügt, und gar nicht versuchte, den erhaltenen Körper genauer zu charakterisiren, obwohl er relativ grosse Mengen jeweils davon erhielt. Es könnte also schon aus diesem Grunde das Resultat als nicht oder mindestens ungenügend fundirt zurückgewiesen werden, zumal es mit den seitherigen Versuchen nicht ohne weiteres in Einklang zu bringen ist. Immerhin aber sind die Versuche doch geeignet, Verwirrung in unsere Anschauungen zu bringen und eventuell eine Stütze abzugeben für die Kionka-Frey'schen Anschauungen. Wir hielten es daher für der Mühe werth, die Frage noch weiter in den Bereich der Untersuchung zu ziehen.

Wir bedienten uns zu unseren Versuchen in allen Fällen der von Fischer und Bergell angegebenen β-Naphtalinsulfochloridmethode, bei schwach alkalischer Reaction. Das isolirte Rohproduct wurde aus heissem Wasser oder aus heissem wässerigen Alkohol unter Anwendung von Thierkohle umkrystallisirt. Die Zahlen beziehen sich auf die gereinigten Producte. Dieselben wurden jeweils aus verschiedenen Versuchen gesammelt, gemischt und einer gemeinsamen Analyse unterworfen. Zur Vermeidung fehlerhafter quantitativer Angaben erscheint es uns unvermeidlich, nicht die Menge der Rohproducte, sondern die der gereinigten Körper anzugeben, umsomehr, als Fischer selbst[1]) jüngst auf eine weitere Ursache von fehlerhaften Angaben aufmerksam gemacht hat, nämlich auf eine eventuelle Verunreinigung mit β-naphtalinsulfosaurem Natrium.

Die Resultate der directen Isolirung haben wir wenigstens zum Theil controllirt durch eine quantitative Bestimmung des Aminosäurengehaltes nach der Phosphorwolframsäuremethode.

Wir verzichteten zunächst darauf, den Einfluss der Verfütterung von Nuclein an Gesunde in Bezug auf die Glykokollausfuhr zu verfolgen, da wir keine Ursache haben, an den exacten Untersuchungen Samuely's[2]) zu zweifeln, welche ja bereits zu negativen Resultaten geführt haben. Unser Hauptinteresse liegt im Studium des Stoffwechsels vom Gichtiker. Wir haben die Versuche an zweien unserer Gichtkranken durchgeführt, welche in Beobachtung IV und V der dritten Mittheilung näher beschrieben sind. Zur raschen Orientirung führen wir hier einen die speciellen Versuchstage betreffenden tabellarischen Auszug aus den in der IV. Mittheilung ausführlich beschriebenen Versuchen an.

---

1) Fischer, Emil, Notiz über die Löslichkeit des β-naphtalinsulfosauren Natrons in Wasser und Salzsäure. Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. 1906. Bd. 39. S. 4—44.

2) l. c.

Digitized by Google

Tabelle I. Patient Tiegel (Beobachtung IV).

Periode	Datum	Urinmenge	Zulage	Gesammt-N	Gesammt-Harnstoff-N	Ges.-Aminosäuren-N	Harnstoff-N in pCt.	Aminosäuren-N in pCt.	β-Naphtalinsulfoglykokoll in g
I. 9tägiger Durchschnitt	27. 1. bis 4. 2.	**1690**	—	**8,543**	**7,47**	**0,173**	**87,0**	**2,0**	Aus 2täg. Urin 0,09 g.
II.	5. 2.	2200	3 g Harnsäure	9,924	8,783	0,198	88,5	2,0	0,12 g.
	6. 2.	1320	3 g „	7,170	6,467	0,115	90,2	1,6	
	7. 2.	2000	—	9,520	8,311	0,190	87,3	2,0	
Durchschnitt		**1840**	—	**8,871**	**7,854**	**0,168**	**88,7**	**1,9**	
IV.	25. 2.	2160	10 g α-thymonucleins. Natr.	9,193	8,504	—	92,5	—	0,11 g.
	26. 2.	2515	—	9,371	8,775	—	88,0	—	

Tabelle II. Patient Schulze (Beobachtung V).

Periode	Datum	Urinmenge	Zulage	Gesammt-N	Gesammt-Harnstoff-N	Ges.-Aminosäuren-N	Harnstoff-N in pCt.	Aminosäuren-N in pCt.	β-Naphtalinsulfoglykokoll in g
I. 9tägiger Durchschnitt	1.—9. Tag	2200	—	10,742	9,95	0,204	90,3	1,9	Aus 2täg. Urin 0.
II.	10. Tag	1740	3 g Harnsäure	9,473	—	—	—	—	0.
	11. „	1500	3 g „	9,240	8,519	0,185	92,2	2,0	
	12. „	1360	—	11,043	—	—	—	—	
VI.	36. „	2000	10 g Natr. nucl.	10,552	—	—	—	—	0.
	37. „	2600	10 g „ „	11,937	—	—	—	—	

Was die Menge des auf indirectem Wege bestimmten Aminosäurenstickstoffs anbelangt, so steht sie im Einklang mit den als normal anzusehenden Werthen anderer Autoren. Während in unserem Versuch der Aminosäurenstickstoff ca. 2 pCt. des Gesammtstickstoffs ausmacht, fanden Linser und Schmid[1]) 2,12 pCt., Landau[2]) bei einer Milch-Eiweissdiät 2,89 pCt. Es seien noch die Versuche v. Jaksch's[3]) und Halpern's[4]) angeführt, deren Mittelwerthe für Nephritis, Anämie, Leberaffectionen, Typhus, Leukämie sich zwischen 1,52 und 2,80 pCt. bewegen, und nur für den Diabetes etwas höher liegen, und endlich die Versuche Erben's[5]), der eine Zunahme des Aminosäurenstickstoffs bei Infectionskrankheiten constatirte.

Unsere Werthe beim Gichtkranken liegen demnach absolut in normalen Grenzen und ändern sich auch nicht bei Eingabe von Harnsäure.

1) Linser und Schmid, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 79. S. 514.
2) Landau, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 79. S. 417.
3) v. Jacksch, Zeitschr. f. klin. Med. 1902. Bd. 47. S. 1 u. 1903. Bd. 50. S. 167. Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Ch. Bd. 40.
4) Halpern, Zeitschr. f. klin. Med. 1903. Bd. 50. S. 355.
5) Erben, Zeitschr. f. Heilkunde. 1904. Bd. 25. S. 33.

Digitized by Google

Mit diesen Resultaten der indirecten Aminosäurenbestimmung in gutem Einklang stehen unsere Befunde der directen Isolirung nach Fischer und Bergell. Bei dem einen Gichtkranken finden sich minimale Werthe von Glykokoll im Urin, beim anderen verläuft die Untersuchung negativ. Es seien hier die Versuche angeführt:

I. Normaltage:

a) Tiegel (Tab. I) purinfreie Kost; aus 2tägigem, im Vacuum bei bei 40° eingeengtem Urin gelang es uns, durch ungefähr 6stündiges Schütteln bei schwach alkalischer Reaction und nachfolgendem Ausäthern der angesäuerten Reactionsflüssigkeit eine Substanz zu gewinnen, die nach Reinigung durch Umkrystallisiren unter Anwendung von Thierkohle 0,09 g betrug und in schönen Nadeln krystallisirte. Der Schmelzpunkt derselben lag bei 154° (uncorr.).

b) Schulze: genau so verarbeitet. Der Versuch führte zu einem negativen Resultat.

II. Harnsäuretage.

a) Tiegel: zur purinfreien Diät wurden dem Patienten 2 Tage hintereinander 3 g Harnsäure verfüttert und der Urin von 3 Tagen nach Einengen im Vacuum weiter verarbeitet.

Erhalten wurden 0,12 g einer Substanz, die in schönen Nadeln krystallisirte und einen Schmelzpunkt von 155° (uncorr.) hatte.

b) Schulze: genau so behandelt. Erhalten wurde eine in Plättchen krystallisirende Substanz in geringer Menge mit dem Schmelzpunkt 215° (uncorr.). Es handelte sich dabei offenbar um das Amid der β-Naphtalinsulfosäure.

III. Nucleinsäuretage.

a) Tiegel: Zur purinfreien Kost erhielt derselbe an einem Tag 10 g α-thymonucleinsaures Natrium. Aus zweitägigem Urin erhielten wir 0,11 g einheitliche Substanz, in schönen Nadeln krystallisirend, mit Schmelzpunkt 155° (uncorr.).

b) Schulze: Der ebenso angestellte Versuch, wobei hefenucleinsaures Natrium (Böhringer) verabreicht wurde, verlief negativ.

Wir können also für den Gichtkranken sagen, dass die Aminosäurenausscheidung mit dem Urin gegen die Norm nicht verändert ist, und dass sich auch keine Beinflussung zeigt, wenn man Harnsäure oder Nucleinsäure zuführt. Wir können also die von Hirschstein[1]) gefundenen Wechselbeziehungen zwischen Glykokoll und Harnsäure nicht bestätigen. Uebrigens legen wir dabei mehr Gewicht auf die Nucleinsäure- als auf die Harnsäuretage, da die per os verabreichte Harnsäure nur recht mässig resorbirt wird und wie wir in Analogie zu den Versuchen an Hunden (Ebstein und Nicolaier, Schittenhelm und Katzenstein) zeigen konnten, zum grossen Theil unverändert mit den Faeces ausgeschieden wird.

1) l. c.

Digitized by Google

II. Einfluss der Verfütterung von Aminosäuren auf die Ausscheidung im Urin beim Gesunden und Gichtkranken.

Die Feststellung von Glykokoll im Urin Gichtkranker durch Ignatowski[1]) haben Kionka und Frey[2]) zu ihren Feststellungen veranlasst. Kionka[3]) hat darauf eine neue Gichttheorie aufgestellt, welche er kurz dahin formulirt: „Wir dürfen also folgende Veränderungen als die Ursachen der Gicht ansprechen: 1. eine Functionsstörung in der Leber — und auch wohl in anderen Organen —, bestehend in einer Beschränkung der Thätigkeit des „harnstoffbildenden Ferments", wie man dasselbe benannt hat; 2. eine Störung der Harnsäureausscheidung durch die Nieren — möglicherweise auch nur eine functionelle Störung und vielleicht bedingt durch die Art der Harnsäurebindung im Blut des Gichtikers". Demnach wäre also der Gichtiker nicht mehr im Stande, das in seinem Stoffwechsel frei werdende Glykokoll vollkommen zu verbrennen, dasselbe kreist daher im Körper. In Folge seiner sauren Eigenschaften vermag nun das Glykokoll das saure Monoalkaliurat leicht zum Ausfallen zu bringen. Da der Knorpel besonders reich an Glykokoll ist, welches nach Frey's Versuchen bei nekrotischen und ähnlichen Processen daraus frei werden soll, so ist damit eine Prädilectionsstelle geschaffen und erklärt. Abderhalden und Schittenhelm[4]) haben die darauf zielenden Frey'schen Versuche bereits endgültig zurückgewiesen, ebenso wie Versuche desselben, welche die Entstehung von Glykokoll bei einer Zerstörung von Harnsäure durch Blut erweisen sollten[5]). Ueberhaupt hat die Kionka'sche Theorie keine Anhänger gefunden, so sehr er sich darum bemühte. Ebstein[6]), der grosse Gichtkenner, weist sie energisch zurück. von Noorden[7]) widmet ihr nur ganz wenige Zeilen und bemerkt, es würde zu weit führen, darauf einzugehen, umsomehr, als wesentliche Stützen der Kionka'schen Hypothese bereits ins Wanken gekommen sind. Auch Schittenhelm[8]) hat sich mit der Kionka'schen

---

1) l. c.

2) Kionka, Glykokoll und Harnstoff in ihren Beziehungen zur Harnsäure. Eine Theorie der Gicht. Zeitschr. f. exp. Path. und Ther. 1905. Bd. 2, S. 17; Frey, L. Das Krankheitsbild Gicht nach Kionka's Theorie, ebenda 1905. Bd. 2, S. 36; Kionka und Frey, Beiträge zur Kenntniss der Gicht, ebenda 1906. Bd. 3, S. 597.

3) Kionka, H. Ueber neuere Gesichtspunkte bei der Behandlung der Gicht. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung. 1906. Jahrg. III. No. 19.

4) Abderhalden und Schittenhelm, Bemerkungen zu den Arbeiten von Frey über die Rolle des Glykokolls bei der Entstehung der Gicht. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905. Bd. II. S. 431.

5) S. unsere Mitth. II.

6) Ebstein, W., Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1906. S. 159.

7) von Noorden, Die Gicht im Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1907. II. Bd. S. 171.

8) In Ebstein's Gicht. 5. Kap.

Digitized by Google

Theorie beschäftigt und u. a. schon auf das Unwahrscheinliche eines Defectes der Harnstoffbildung aus Glykokoll hingewiesen.

Neuerdings hat Wohlgemuth[1]) durch einige Versuche die Kionka'sche Theorie zu widerlegen gesucht. Er kam zu der Ueberlegung, dass, wenn die Kionka'sche Theorie zutreffend wäre, und das im Blut kreisende Glykokoll zu einem Ausfall der Harnsäure führt, bei einem sehr zu Anfällen neigenden Gichtiker dadurch prompt ein Anfall ausgelöst werden müsste, dass man sein Blut mit Glykokoll überschwemmt. Trotzdem er 45 g Glykokoll auf einmal dem Kranken verabreichte, war der Effect ein durchaus negativer. Zugleich constatirte Wohlgemuth, dass der gichtische Organismus sich Aminosäuren gegenüber wie der normale Mensch verhält und dieselben in weitem Maasse verbrennt. Er erhielt von 45 g Glykokoll 0,5 g, von 35 g racemischem Alanin 0,56 g als l-Alanin und endlich von 25 g Leucin überhaupt nichts wieder.

Die Versuche von Wohlgemuth sind nicht ohne weiteres voll zu verwerthen. Denn einmal hat er nicht entsprechende Versuche am normalen Menschen gemacht, um über die Verwerthung der verfütterten Aminosäuren zu orientiren. Es bestehen aber unseres Wissens noch keine Versuche mit directer Isolirung des Durchgangsproductes bei Verfütterung solcher Mengen von Glykokoll und Leucin, deren sich Wohlgemuth bediente und für das racemische Alanin hat Embden[2]) eine ganz erheblich schlechtere Ausnutzung schon beim Normalen festgestellt. Embden giebt an, dass er von 50 g racemischem Alanin 18 g annähernd als reines Naphtalinsulfoalanin aus dem Harn der nächsten 6 Stunden gewinnen konnte, nach Einnahme von 11 g ungefähr 4,5 g und dass sogar nach Verfütterung von 4 und 6 g i-Alanin der Uebergang in den Harn noch sicher nachzuweisen war. Die Differenzen zwischen den Untersuchungen Wohlgemuth's und Embdens sind auffallend grosse und es wäre daher wünschenswerth gewesen, dass Wohlgemuth die directe Isolirung der Aminosäuren aus dem Urin seinerseits durch gleichzeitiges Anstellen der indirecten quantitativen Bestimmung controllirt hätte, umsomehr, als er sich zum Theil der β-Naphtylisocyanatmethode von Neuberg und Manasse[3]) bediente, über deren Brauchbarkeit für den Urin noch Zweifel bestehen[4]). Wir konnten die Wohlgemuth'schen Versuche daher nach der quantitativen Seite hin zunächst für nicht beweisend halten und stellten daher unsererseits ähnliche Versuche an. Wir haben dabei, wenigstens beim Gichtkranken, unsere Werthe der directen Bestimmung als β-Naphtalinsulfoderivat durch die indirecte

1) Wohlgemuth, J., Ueber den Aminosäurenstoffwechsel des Gichtikers. Biochem. Zeitschr. 1906. Bd. I. S. 332—338.

2) Embden, G., Die Aminosäuren im Harn. Verh. d. Congresses f. innere Med. Wiesbaden 1905. S. 304.

3) Neuberg und Manasse, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1905. Bd. 38. S. 2359.

4) Hirschstein, Zur Methodik der Aminosäurenbestimmung. Berl. klin. Wochenschr. 1906. No. 19. S. 589. — Brugsch, Discussionsbem. Congress für innere Med. 1907.

Digitized by Google

quantitative Bestimmung der Aminosäuren im Urin mit der Phosphorwolframmethode controlirt. Zum Versuch dienten wieder die beiden Gichtkranken der Beobachtungen IV und V unserer Mittheilung III. Beide Patienten erhielten an zwei Tagen hintereinander je 20 g Glykokoll per os in Wasser gelöst und einige Tage darauf eine einmalige Dosis von 15 g Alanin in Wasser gelöst. Die Resultate sind aus den beiden folgenden Tabellen ersichtlich.

Tabelle III. Patient Tiegel (Beobachtung IV).

Periode	Datum	Urinmenge	Zulage	Gesammt-N	Gesammt-Harnstoff-N	Ges.-Aminosäuren-N	Harnstoff-N in pCt.	Aminosäuren-N in pCt.	β-Naphtalinsulfoglykokoll in g
I. 9tägiger Durchschnitt	27. 1. bis 4. 2.	—	—	—	—	—	**87,0**	**2,0**	
III.	13. 2.	1800	—	8,014	7,221	0,168	90,1	2,1	
	14. 2.	2140	—	8,988	7,792	0,180	86,7	2,0	
Durchschnitt		—	—	—	—	—	**88,4**	**2,1**	
IV.	15. 2.	1960	20 g Glykokoll	10,921	9,556	0,447	87,5	4,1	2,5 g β-Napht. sulfoglycin (= 0,71 g Glykok.).
	16. 2.	1920	20 g „	10,645	9,389	0,426	88,2	4,0	
Durchschnitt		—	—	—	—	—	**87,9**	**4,05**	
Nachperiode	17. 2.	2030	—	9,891	8,912	0,178	90,1	1,8	
	18. 2.	2020	—	9,538	8,784	0,143	92,1	1,5	
Durchschnitt		—	—	—	—	—	**91,1**	**1,65**	
V.	20. 2.	2140	15 g Alanin	10,306	8,812	0,546	**85,5**	**5,3**	1,4 g β-Napht. sulfalanin (= 0,65 g Alanin).
	21. 2.	2120	—	7,043	6,198	0,106	**88,0**	**1,5**	

Tabelle IV. Patient Schulze (Beobachtung V.)

Periode	Tag	Urinmenge	Zulage	Gesammt-N	Gesammt-Harnstoff-N	Ges.-Aminosäuren-N	Harnstoff-N in pCt.	Aminosäuren-N in pCt.	β-Naphtalinsulfoglykokoll in g
I. 9tägiger Durchschnitt	1.—9.	2200	—	10,742	9,95	0,204	**90,3**	**1,9**	
IV.	20.	2350	20 g Glykokoll	13,752	12,407	0,770	90,2	5,7	1,5 g β-Napht. sulfoglycin (= 0,42 g Glykok.).
	21.	—	20 g „	13,432	12,379	0,373	92,2	2,8	
			—	—	—	—	**91,2**	**4,25**	
Nachperiode	22.	2100	—	11,525	10,748	0,25	93,3	2,2	
V.	25.	2260	15 g Alanin	12,062	11,23	0,34	**93,1**	**2,8**	0,9 g β-Napht. sulfalanin (= 0,4 g Alanin).
	26.	2100	—	10,231	9,441	0,117	**92,3**	**1,1**	

Aus den Gesammtstickstoffwerthen ist ersichtlich, dass die Hauptmenge der verbrauchten Aminosäuren sofort am Tage der Einnahme mit dem Urin wieder zur Ausscheidung gelangte. Mit der erhöhten Stickstoffausfuhr steigt auch die Harnstoff- und gleichzeitig in geringem Grade die Aminosäuren-Ausfuhr an, so jedoch, dass sofort ersichtlich ist, dass nur ein geringer Procentsatz der verfütterten Aminosäuren

Digitized by Google

im Urin als solcher wieder erscheint, während die Hauptmenge zu Harnstoff umgesetzt wurde.

Mit diesem Befunde stimmen die Mengen der β-Naphtalinsulfoproducte gut überein, welche wir an den Tagen der Aminosäuren gewinnen konnten. Dieselben stellen sich folgendermaassen dar:

I. Glykokolltage.

a) Tiegel: Zur purinfreien Diät werden dem Patienten zwei Tage hintereinander 20 g Glykokoll, in Wasser gelöst, verfüttert. Der Urin von drei Tagen (der beiden Fütterungstage und des darauf folgenden Tages) wird im Vacuum eingeengt und wie üblich behandelt.

Erhalten wurden 2,5 g β-Naphtalinsulfoglykokoll in schönen langen Nadeln krystallisirt, mit dem Schmelzpunkt 156° (uncorr.).

b) Schulze: Dieselbe Verfütterung und dieselbe Verarbeitung des Urins.

Erhalten wurden 1,5 g β-Naphtalinsulfoglykokoll, ebenfalls schön krystallisirt, mit dem Schmelzpunkt 156° (uncorr.).

Die Producte von Tiegel und Schulze werden vereinigt der Analyse unterworfen:

0,1186 Substanz gaben 0,2373 CO_2 und 0,0446 H_2O.

Verlangt für $C_{12}H_{11}O_4NS$:	Gefunden:
54,34 pCt. C und 4,15 pCt. H.	54,56 pCt. C und 4,36 pCt. H.

II. Alanintage.

a) Tiegel: Der Patient erhält eine einmalige Dosis von 15 g racemischen Alanin in Wasser gelöst. Der Urin von zwei Tagen (dem Fütterungstag und dem darauf folgenden Tag) wird im Vacuum eingeengt und wie gewöhnlich behandelt.

Erhalten wurden 1,4 g reines β-Naphtalinsulfoalanin. Dasselbe sintert bei 117°, schmilzt bei 124° (uncorr.). Es dreht in alkoholischer Lösung ausgesprochen nach rechts.

b) Schulze: Dieselbe Verfütterung und dieselbe Verarbeitung des Urins.

Erhalten wurden 0,9 g β-Naphtalinsulfoalanin. Dasselbe sintert bei 117° und schmilzt bei 123° (uncorr.); in alkoholischer Lösung Rechtsdrehung.

Die aus dem Harn von Schulze und Tiegel gewonnenen β-Naphtalinsulfoproducte werden vereinigt analysirt:

0,2184 g Substanz gaben 0,4526 CO_2 und 0,0921 H_2O.

Berechnet für $C_{13}H_{13}O_3NS$:	Gefunden:
55,91 pCt. C und 4,66 pCt. H.	56,52 pCt. C und 4,68 pCt. H.

Es hat sich also gezeigt, dass von den verfütterten zweimal 20 g Glykokoll bei Tiegel 0,71 g = 1,8 pCt., bei Schulze 0,42 g = 1,1 pCt. aus dem Urin wiedergewonnen werden konnten. Es ist demnach der doppelte Beweis dafür erbracht, dass nur ein geringer Procentsatz des verfütterten Glykokoll unzersetzt durch den Organismus durchgegangen ist.

Digitized by Google

Aehnlich verhalten sich die Dinge beim Alanin. Von den verfütterten 15 g racemischem Alanin schied Tiegel 0,65 g = 4,3 pCt., Schulze 0,4 g = 2,7 pCt. mit dem Urin aus. Durch die Rechtsdrehung des β-Naphtalinsulfoproductes war das wiedergewonnene Alanin als l-Alanin charakterisirt.

Wie verhalten sich nun die Dinge beim Gesunden? Wir haben zum Vergleich einen Versuch mit Glykokoll an einem jungen Manne angestellt, welcher wegen eines Lungenspitzenverdachtes in die Klinik eingeliefert war, sich aber als gesund herausgestellte. Ein zweiter Versuch mit Alanin wurde an einem Erysipelreconvalescenten durchgeführt.

I. Glykokollversuch:

Der gesunde Mann erhielt an einem Tage 20 g Glykokoll in wässeriger Lösung. Der Urin dieses und des darauffolgenden Tages wurde, wie üblich, behandelt.

Erhalten wurden 0,8 g reines β-Naphtalinsultoglykokoll, schön krystallisirend, mit dem Schmelzpunkt 156° (uncorr.)

II. Alaninversuch:

Der Erysipelreconvalescent erhielt an einem Tage 35 g racemisches Alanin in wässeriger Lösung. Der Urin dieses und des folgenden Tages wurde, wie üblich, behandelt.

Erhalten wurden 1,6 g β-Naphtalinsulfoalanin, gut krystallisirend, mit dem Schmelzpunkt 128° (uncorr.). Das Product drehte in alkoholischer Lösung ausgesprochen nach rechts.

Es waren also beim Gesunden von 20 g verfütterten Glykokolls 0,23 g im Urin wiedergefunden, was 1,15 pCt. entspricht. Beim Erysipelreconvalescenten wurden von 35 g verfütterten racemischen Alanins 0,51 g = 1,45 pCt. als l-Alanin zurückerhalten.

Was zunächst das Glykokoll anbetrifft, so verhält sich der Gichtkranke in jeder Beziehung genau wie der Gesunde.

Beim einen finden sich geringe Mengen von Glykokoll im Urin, beim anderen nicht. Eingeführtes Glykokoll wird in weiten Grenzen umgesetzt und als Harnstoff ausgeschieden. Die geringe Menge des Glykokolls, welches den Organismus unzersetzt passirt, stellt sich beim Gesunden und beim Gichtkranken ungefähr gleich hoch ein. Es liegt also nicht die geringste Ursache vor, eine Störung des harnstoffbildenden Fermentes im Sinne Kionka's beim Gichtkranken anzunehmen, und wir sehen in dem Ausfall unserer Versuche einen weiteren Beweis für die Haltlosigkeit seiner Gichttheorie. Wohlgemuth[1]) kam, wie schon vorne bemerkt ist, zu ähnlichen Schlüssen. Von den durch ihn einem Gichtkranken verfütterten 45 g Glykokoll erhielt er 0,5 g = 1,1 pCt. wieder. Immerhin ist es auffallend, dass bei einer derartig grossen einmaligen Ueberschwemmung des Organismus nicht mehr im Urin wiedererscheint, wo wir doch dieselbe Menge bei täglicher Verabreichung von nur 20 g Gly-

1) l. c.

Digitized by Google

kokoll erhielten. Es mag aber wohl sein, worauf auch Wohlgemuth[1]) hinwies, dass der individuelle Factor bei der Glykokollverbrennung für den einzelnen Organismus ein verschiedener ist. Diese noch nicht studirte Frage lohnt sich wohl der weiteren Bearbeitung.

Was nun die Umsetzung des Alanins anbelangt, so differirten in unseren Versuchen der Gesunde und der Gichtkranke in geringem Maasse, aber doch so wenig, dass daran nichts specifisch Pathologisches gesehen werden kann. Auffallend ist für den Gesunden und den Gichtkranken die Beobachtung, dass auch die körperfremde Componente des racemischen Alanins, des l-Alanins, in grossem Umfange zur Umsetzung gelangt. Unsere Erfahrungen stehen darin im Missklang mit den Resultaten von Embden[2]), welcher einmal 11,4 pCt., das andere Mal sogar 12,7 pCt. des verfütterten Alanins beim normalen Menschen aus dem Urin wiedererhielt. Ob das Bestehen so grosser individueller Schwankungen bei Verwerthung des l-Alanins oder methodische Differenzen zur Erklärung der verschiedenartigen Resultate herangezogen werden müssen, ist erst noch aufzuklären. Wir haben jedenfalls in keinem Fall eine derartig schlechte Umsetzung des l-Alanins beim Menschen gefunden wie Embden, obwohl wir noch mehr Versuche, wie die oben beschriebenen, nach dieser Richtung unternommen haben.

Die gute Verwerthung des racemischen Alanins beim Gichtkranken spricht gleichfalls gegen eine Störung der Harnstoffbildung. Dieselbe ist vielmehr beim Gichtkranken in vollem Umfange erhalten. Es spricht alles dagegen, dass der Eiweissstoffwechsel des Gichtkranken irgendwie lädirt ist; die Stoffwechselstörung ist vielmehr ausschliesslich auf den Nucleinumsatz beschränkt.

---

1) Discussionsbemerkung. Congress f. inn. Med. 1907.

2) l. c.

Digitized by Google

XXXIV.

Aus der II. medicin. Universitätsklinik in Berlin.

Zur Stoffwechselpathologie der Gicht.

VI. Mittheilung.

Pathogenese der Gicht.

Von

Theodor Brugsch und **Alfred Schittenhelm,**
klinischen Assistenten.

Wenn wir nunmehr unsere in den ersten fünf Mittheilungen niedergelegten Resultate zusammenfassen, so können wir auf Grund dieser Untersuchungen uns folgendes Bild von der Pathogenese der Gicht machen.

Die Gicht ist eine chronische Krankheit, die zeitweise von Paroxysmen, d. h. den acuten Gichtanfällen, unterbrochen wird. Acute und chronische Gicht sind also nur verschiedene Zustände eines Krankheitsbildes, wobei bekanntermassen ein Gichtkranker nach Ueberstehen eines Gichtanfalles oft Jahre lang frei von allen Beschwerden sein kann, bis ihn ein neuer Anfall überrascht. In der anfallsfreien Zeit finden wir bei dem Gichtiker, abgesehen von seiner Disposition zu neuen „Gichtanfällen" eine Anomalie des Stoffwechsels, die sich zeigt 1. in erhöhtem endogenem Harnsäuregehalt des Blutes, 2. in meist niedrigen oder unternormalen Harnsäurewerthen des Urins, 3. in einer Störung des exogenen Harnsäurestoffwechsels, bestehend in verminderter und verschleppter Harnsäureausscheidung und in relativ vermehrter Purinbasenausscheidung. Differentialdiagnostisch kann eine Nephritis ähnliche Symptome aufweisen, aber nur dann wenn sich die Nephritis im Stadium hochgradig gestörter Ausscheidung (z. B. Urämie bei Schrumpfniere) befindet. Klinisch wird eine Unterscheidung einer hinsichtlich renaler Symptome (abgesehen event. von leichter Albuminurie) ganz freien chronischen Gicht von der mit schwersten Retentionserscheinungen einhergehenden Nephritis wohl stets leicht möglich sein. Wir halten es nun für eine der wesentlichsten Feststellungen unserer Arbeiten, dass wir den strikten Beweis geliefert haben, dass jene 3 Momente: nämlich erhöhte endogene Blutharnsäure, niedriger endogener

Digitized by Google

Harnsäurewerth im Urin, erniedrigte und verschleppte exogene Harnsäureausscheidung und relativ vermehrte exogene Purinbasenausscheidung nicht auf einer durch die Nieren bedingten **Retention der Harnsäure** beruhen können, **sondern die Folge einer Störung des ganzen Purinstoffwechsels sind.** Es fällt damit die alte Garrod'sche Lehre von der primären Störung der Nierenfunction als Ursache der Gicht, die seitdem von einem Theile der Autoren (so Ebstein) zwar bekämpft wird, von den meisten aber mangels besserer Gründe acceptirt ist.

Wir fügen hier noch einmal kurz alle die Thatsachen an, die unbedingt die Annahme einer Nierenretention für das Zustandekommen jener angeführten Momente anschliessen lassen und die uns die Erkenntniss geradezu aufdrängen, dass wir es mit einer weiter unten noch auszuführenden Anomalie des gesammten Purinstoffwechsels zu thun haben:

1. Es verhält sich bei der chronischen von Anfällen nicht unterbrochenen Gicht der endogene Harnsäurewerth gleichmässig constant wie beim Gesunden, während er beim Nephritiker im Decompensationsstadium der Nieren je nach dem Grade der Retentionen wechseln muss.

2. Es bleibt der endogene Blutharnsäurewerth bei der Gicht auf gleichmässigem Niveau, beim Nephritiker wechselt er je nach dem Zustande seiner Nieren (vergl. hierzu Beobachtung 1—11 und 18 und 19 Mittheilung I).

3. Es steigt bei exogener Nucleinverfütterung, trotzdem gegenüber dem Gesunden weniger Harnsäure vom Gichtiker eliminirt wird, nach der Verfütterung der Harnsäuregehalt des Blutes nicht wesentlich an (Beob. 8 in Mittheil. I).

4. Vor allem aber wird diejenige Purinmenge die bei Nucleinverfütterung nicht als Harnsäure im Urin erscheint, annähernd quantitativ als Harnstoff ausgeschieden. Es muss grade diese in vielen Versuchen festgestellte Thatsache (cfr. Mittheil. III) als unumstösslicher Beweis dafür gelten, dass die Harnsäure nicht „retinirt" sein kann.

Wenn wir auf Grund dieser Feststellungen eine Nierenretention von Harnsäure nicht als die Ursache der Gicht anzuerkennen brauchen, so befinden wir uns damit durchaus auf dem Boden alter klinischer Erfahrung, die uns gelehrt hat, dass in vielen Fällen von Gicht die Nieren klinisch als normal anzusehen sind und dass sie pathologisch keine stärkeren Veränderungen aufzuweisen brauchen, als auch andere klinisch als normal geltende Nieren sie aufzuweisen pflegen.

Die Erklärung, die wir für die Gicht geben können, ergiebt sich aus unseren Beobachtungen und geht davon aus, dass der Gichtiker im exogenen Nucleinstoffwechsel gegenüber dem Gesunden relativ zur Harnsäure mehr Purinbasen und diese länger ausscheidet, als der Gesunde. Diese Beobachtung ist nur so zu deuten, dass bei der Gicht die Harnsäurebildung bereits gestört ist, indem der Nucleinstoffwechsel länger bei den Purinbasen stehen bleibt, als man es in der Norm findet. Der Abbau der Purinbasen erfolgt nach Spaltung der Nucleinsäure durch desamidirende und oxydirende Fermente (vergl. hierzu die Arbeiten

Digitized by Google

Schittenhelm's) und wenn bei der Gicht die Purinbasenumbildung und damit die Harnsäurebildung gestört ist, so haben wir bereits in der I. Etappe des Purinstoffwechsels bei der Gicht eine Störung im fermentativen Apparat, die wir mit Hülfe des exogenen Stoffwechselversuches im lebenden Organismus erschliessen können und die wir am besten als eine **verlangsamte** Purinbasenumbildung i. e. **verlangsamte Harnsäurebildung** bezeichnen. Wir haben diese Beobachtung, wie gesagt, zunächst aus dem exogenen Purinstoffwechsel erschlossen, wir können aber aus dem bei der grossen Mehrzahl aller chronischen Gichtiker zum Theil auffallend niedrigen endogenen Harnsäurewerthe bei Ausschluss einer renalen Harnsäureretention schliessen, dass auch endogen die **Harnsäurebildung verringert** ist.

Also als erstes Charakteristikum der Gicht finden wir verlangsamte und verringerte exogene und endogene Harnsäurebildung. Wir haben in unserer I. Mittheilung die Frage aufgeworfen, ob die arterielle Harnsäurespannung beim Gichtiker normal, übernormal oder unternormal sei; wenn wir als ein relatives Maass dieser arteriellen Harnsäurespannung die Grösse des endogenen Harnsäurewerthes im Urin ansehen, müssen wir beim Gichtiker gegenüber dem Gesunden arteriell den endogenen Harnsäurespiegel als erniedrigt ansehen; venös ist er aber erhöht, wie unsere Untersuchungen (Mitth. I), gezeigt haben. Die Ursache dafür kann nur darin liegen, dass die urikolytischen Fermente beim Gichtiker in anormal verlangsamter und damit für die Zeiteinheit quantitativ in verminderter Weise ihrer Function nachkommen. Es wird sich selbstverständlich dabei zwischen Harnsäurebildung, Harnsäureausscheidung und Harnsäurezerstörung ein Gleichgewichtszustand herausbilden müssen, als dessen Maass wir die endogene Harnsäure des Urins und die Grösse der endogenen Blutharnsäure ansehen können. Je höher diese und zu gleicher Zeit je niedriger jene liegt, desto grösser muss die Störung der Urikolyse sein und umgekehrt. **Die verminderte bzw. verlangsamte Harnsäurezerstörung stellt also die zweite Etappe in der Stoffwechselstörung der Gicht vor.**

Wir müssen auch hier noch den scheinbaren Widerspruch hervorheben, der darin liegt, dass bei Verfütterung von Nucleinen der Gesunde etwa 30 pCt. der Purine als Harnsäure eliminirt, der Gichtiker aber vielleicht nur 20 pCt., dabei den Rest zerstört. Der Grund hierfür liegt darin, dass die Harnsäurebildung beim Gesunden hier plötzlich, wie gezeigt, äusserst schnell vor sich geht, beim Gichtiker nur sehr langsam. Der Erstere wird daher mit Harnsäure plötzlich überschwemmt (darum auch der hohe Harnsäuregehalt des Blutes beim Gesunden nach Nucleinverfütterung; Weintraud fand in 100 ccm Blut 7 mg reine Harnsäure 1 Tag nach Kalbsmilchverfütterung!). Der Gichtiker setzt seine Purine nur langsam um; die Harnsäurebildung erfolgt über mehrere Tage hingezogen. Daraus resultirt aber ein umso grösserer Verlust an Harnsäure durch die Nieren, je mehr das Blut mit Harnsäure überschwemmt ist; bei dem Gichtiker ist keine plötzliche Harnsäureüberschwemmung vorhanden; er kann daher bei dem langsamen Angebot der Harnsäure noch mehr urikolytische Fähigkeiten entfalten, als der Gesunde bei dem schnellen

Digitized by Google

Angebot grösserer Harnsäuremengen. (Es sei hier an das Beispiel der Glykosuria e sacharo erinnert, die noch normal sein kann, während die ex amylo pathologisch ist, weil hier die Zuckerbildung so langsam verläuft, dass die Zuckerüberschwemmung keine so grosse sein kann wie bei Zufuhr von reinem Sacharum.)

Nachdem es uns gelungen ist, die chronische Gicht auf eine Stoffwechselstörung des (endogenen und exogenen) Purinstoffwechsels zurückzuführen, soll es unsere Aufgabe sein, hieraus die Beziehungen zu erklären, die die Gelenkgicht, die sog. Nierengicht und der Gichtanfall zu dieser Stoffwechselstörung haben.

Vordem möchten wir aber noch einige in der Litteratur neuerdings ventilirte Fragen besprechen.

Zunächst die Rolle des Aminosäurenstoffwechsels, der, wie Mitth. V beweist, bei der Gicht als normal anzusehen ist; abgesehen davon, dass die Vorstellung Kionka's, dass das gesammte Eiweiss über Glykokoll abgebaut wird, weder für den Hund (Brugsch und Hirsch[1]) noch für den Menschen (Brugsch[2]) zutrifft, hat sich die Vorstellung Kionka's, dass es bei der Gicht sich um eine Störung des harnstoffbildenden Ferments handelt, als völlig haltlos erwiesen. Eine Störung der Glykokollbildung aus Harnsäure (Hirschstein) bzw. eine Störung der Glykokollausscheidung müssen wir nach unseren Feststellungen ebenso entschieden ablehnen. Es bleibt also für die Gicht als einzige Fermentanomalie die des gesammten Purinstoffwechsels übrig, nicht aber eine solche des Eiweissstoffwechsels. Damit werden aber auch alle Schlussfolgerungen hinfällig, die Kionka hinsichtlich der Lösung und Ausfällungsbedingungen der Harnsäure aus der Störung der Harnstoffbildung aus Glykokoll construirt hat. Wir können daher strikte unsere Fragestellungen so formuliren, kann aus der Störung des Harnsäurestoffwechsels allein das Symptomenbild der Gelenkgicht erklärt werden? Hier möchten wir auf folgende Beobachtungen Bezug nehmen: 1. auf die Erhöhung des Harnsäuregehaltes des Blutes bei der Gicht; 2. die Neigung des Knorpels sich mit Harnsäure zu imbibiren; 3. auf die durch viele von uns und anderen erhobenen Beobachtungen, dass sehr oft bei Nucleinverfütterung der chronische Gichtiker einen acuten Anfall bekommt. An diesen dritten Punkt knüpfen wir an und schliessen, dass schon eine geringe Erhöhung des Blutharnsäurespiegels, wie die Nucleinzufuhr von aussen bei einem disponirten Individuum genügt, um u. U. einen Anfall hervorzurufen. Es muss also der Knorpel kraft seiner Affinität zur Harnsäure in der Lage sein, aus dem Blute bzw. aus den Säften, die in den Knorpelmassen träger circuliren, Harnsäure zum Ausfallen zu bringen, und dieser Niederschlag von Harnsäure bewirkt unter Voraussetzung gewisser Reactionsverhältnisse der Körpersäfte (van Loghem) bzw. des Gewebes die uratische Arthritis. Die Frage indessen, warum gewisse

1) Hippursäuresynthese und Benzoesäureausscheidung beim Menschen. Dies. Zeitschr. Bd. II.

2) Ueber die intermediäre Rolle des Glykokolls im Eiweissstoffwechsel. Centralblatt f. d. Phys. u. Path. des Stoffwechsels 1907.

Digitized by Google

Gelenkknorpel bei der Ablagerung von Harnsäure bevorzugt sind, müssen wir offen lassen.

Man wird fragen, warum schlägt sich gerade die Harnsäure in den Knorpeln nieder und nicht in anderen Organen? Darauf möchten wir nach unsern Beobachtungen (vgl. Mitth. IV) bemerken, dass sich auch in anderen Organen die Harnsäure ablagern kann, z. B. Leber und Niere, und wenn man darauf hin untersuchen würde, wahrscheinlich auch der Musculatur und noch anderen Organen. Selbstverständlich bleibt sie eher da liegen, wo an Ort und Stelle keine urikolytischen Fermente vorhanden sind, um sie zu zerstören, also im Knorpel, als gerade in der Leber, Niere, Musculatur, die sich durch ihre Fermente gegen die Harnsäure wenigstens bis zu einem gewissen Grade zu erwehren vermögen. Andrerseits aber machen die Ablagerungen von Harnsäure in inneren Organen, abgesehen von Nekroscherden, klinisch keine Erscheinung, während die Knorpel- und Gelenkherde durch ihren Reichthum an Nerven etc. zu einer schmerzhaften entzündlichen Reaction in der Lage sind. Es ist nun keine Frage — das lehrt ja die Beobachtung — dass bereits durch frühere rheumatische Entzündungen geschädigte Gelenke und Knorpel weit eher zur uratischen Arthritis incliniren. Indessen kann uns das kein Wunder nehmen, da zu einer vorhandenen Läsion — sei sie traumatisch oder rheumatisch oder sonst welcher Art — die zweite durch die Harnsäure gesetzte Läsion eine stärkere entzündliche Reaction hervorrufen wird.

Es kann, wie gesagt, jede Erhöhung des Harnsäurespiegels bei dem Gichtiker einen Anfall auslösen, mag diese Erhöhung nun herrühren von exogener Harnsäurezufuhr oder anormaler endogener Harnsäurebildung z. B. bei Zerfall eines pneumonischen nucleinreichen Exsudats oder bei Röntgenbestrahlung gichtischer Gelenke (wo die nucleinhaltigen Leukocyten zerfallen) etc., stets wird sich aber zur Auslösung des Anfalles Harnsäure infolge des erhöhten Blutharnsäurespiegels in den Gelenken, Organen etc. ablagern müssen. In diesem Sinne kann eine minime Menge Harnsäure im Körper zurückgehalten werden, die dem exacten Stoffwechselversuche entgeht und die wir besser „als Stauung“ [1]) bezeichnen möchten. Bei reichlicher exogener Nucleinzufuhr kann schon im Laufe der Zeiten die Stauung der Harnsäure bei der Gicht zur Aufstapelung grösserer Mengen von Harnsäure im Organismus (Organen und Gelenken als Tophi) führen, ohne dass wir, wie gesagt, im Einzelversuche im Stande sind, die Menge der gestauten Harnsäure zu bestimmen, doch hat diese Art von Stauung, bedingt durch chemische Affinitäten der Gewebe etc. zur Harnsäure, nichts mit der renalen Retention von Harnsäure zu thun. Nichts desto weniger ist aber bei Nierenentzündung mit Harnsäureretention der Effekt auch kein anderer, als dass Harnsäure zunächst im Blute verbleibt. Die mit urikolytischen Fermenten begabten Organe werden

1) Wir verstehen also unter Retention die Zurückhaltung von Harnsäure durch (insufficiente) Niere; unter „Stauung“ das locale Ausfallen von Uraten in Gelenkknorpeln, Unterhautbindegewebe etc. in Folge erhöhten Harnsäuregehaltes des Blutes, der Ausdruck stammt von Ebstein und entspricht seiner Vorstellung von der verlangsamten Circulation der Säfte in den Gelenkknorpeln.

Digitized by Google

zwar compensirend die Harnsäure zerstören, doch nur insoweit, als nicht ihre urikolytische Fähigkeit (wie z. B. wahrscheinlich doch bei den Nieren, siehe unsere IV. Mittheilung) herabgesetzt ist. Ist der Harnsäuregehalt im Blute ein sehr hoher, so kommt es schliesslich zu Ablagerungen der Harnsäure in Organen und Gelenken, also einem Zustande wie bei der Gicht. Stellen sich später uratische Arthritiden ein, so spricht man von primärer Nierengicht; es ist aber hier das Symptomenbild der Gicht nur zu Stande gekommen durch die Ueberladung des Blutes mit Harnsäure in Folge Nierenretention, nicht durch eine primäre Störung des gesammten Purinstoffwechsels. Doch mögen immerhin Combinationen zwischen derartigen Nephritiden (meist Schrumpfnieren) und secundären Alterationen des Purinstoffwechsels wie bei der Gicht vorkommen, ebenso wie sich zu einer Gicht eine Schrumpfniere hinzugesellen kann, wobei die Störung durch wirkliche Retention von Harnsäure noch verschlimmert wird.

Luff, Levinsohn u. A. fanden bei schweren Schrumpfnieren stets Harnsäureablagerungen in Gelenkknorpeln, was sie dazu veranlasst, jede Gicht auf das Bestehen gewissermaassen einer latenten Schrumpfniere zurückzuführen; es ist das zwar eine Verkennung der „Gicht", andererseits aber doch eine vollkommene Bestätigung dafür, dass zum Zustandekommen uratischer Herde die Erhöhung des Harnsäurespiegels schon genügt. Wenn sich nicht stets bei schweren Nephritiden klinisch arthritische Beschwerden finden, so liegt das eben daran, dass einmal das Decompensationsstadium bei Nephritiden, indem Harnsäure retinirt wird, meist ein sehr kurzes ist, weshalb man ja auch bei den meisten Untersuchungen des Harnsäurestoffwechsels bei Nephritiden so selten Abweichungen findet, es sei dann, dass man die extremsten Stadien der Nierenentzündung verwendet.

Sodann ist zum Zustandekommen entzündlicher uratischer Herde eine bestimmte Reaction der Körpersäfte bezw. des Gewebes nothwendig: es bleibt der experimentellen Forschung vorbehalten, ob sich hier Aenderungen gegenüber der Gicht finden.

Schliesslich wollen wir noch die Beziehungen der Harnsäurestoffwechselstörung zum acuten Gichtanfall klarzustellen versuchen. Der acute Anfall setzt ein mit der Verminderung des endogenen Harnsäurewerthes (I. Depressionsstadium, Brugsch). Das besagt aber, da wir eine Retention der Nieren ausschliessen müssen, dass einmal die Harnsäurebildung in Folge Versagens der Fermente vermindert sein kann, oder aber, dass grössere Mengen Harnsäure „gestaut" werden, dadurch, dass durch ein Darniederliegen der Urikolyse der venöse Harnsäuregehalt des Blutes ansteigt. Wir lassen diesen Punkt dahingestellt, ziehen aber den Analogieschluss aus der Beobachtung des „exogenen" Purinstoffwechsels, dass der Harnsäuregehalt des Blutes — auch wenn es noch nicht gelungen ist, zu jener Zeit quantitative Differenzen in der Blutharnsäure festzustellen — erhöht ist. Dann hätten wir aus dem Umstande: erniedrigter endogener Urinwerth und erhöhter endogener (venöser) Blutwerth, wie oben auseinandergesetzt, das Zeichen für verschlechterte Urikolyse und dadurch die Gelegenheit zur „Stauung" der Harnsäure.

Digitized by Google

Diese führt zur Entzündung, d. h. Einwandung von Leukocyten etc., wodurch ein Theil der Harnsäure auf phagocytärem Wege gelöst und dadurch wieder in die Blutbahn geworfen und eliminirt wird (Ausschwemmungsstadium). Im letzten Stadium (II. Depressionsstadium, Brugsch) ist der endogene Harnsäurewerth wieder gering, als Ausdruck verringerter Harnsäurebildung. Das beweist wieder das acute Daniederliegen der fermentativen Kräfte des Purinstoffwechsels, aus dem sich der Organismus allmählich erholt. Wir müssten also den acuten Gichtanfall charakterisiren als bedingt durch ein acutes Darniederliegen der Harnsäure bildenden und Harnsäure zerstörenden Fermente, das zur Stauung von Harnsäure, uratischer Gelenkentzündung und reactiv zur Ausschwemmung von abgelagerter gestauter Harnsäure führt. Begleitet ist der Anfall von allgemeinen Reactionen des Körpers, wie sie bei jeder Entzündung wahrscheinlich durch indirecte durch das Nervensystem vermittelte Impulse ausgelöst werden und die zu Veränderungen in der Körpertemperatur, zu Aenderung der Urinausscheidung und zu Aenderung des Eiweissumsatzes führen können (Brugsch).

Wir glauben daher, dass die von uns gekennzeichnete Anomalie des gesammten Purinstoffwechsels das **wesentliche** Moment der Gicht ist und alle übrigen Symptome sich in den Hauptzügen daraus ableiten lassen. Andererseits möchten wir aus unseren zum Theil schon früheren Erfahrungen heraus das Gesetz ableiten, dass durch Schonung der harnsäurebildenden und harnsäurezerstörenden Kräfte des Organismus diese Kräfte ähnlich wie beim Diabetes gefördert und gestärkt werden. Damit ist zu gleicher Zeit die Richtschnur für die Therapie gegeben.

Wir haben in unserer Zusammenfassung uns absichtlich enthalten darauf einzugehen, wo und wie im einzelnen bei der Gicht sich die Organe der Leber, Niere, Muskulatur etc. sich an den Störungen im fermentativen Apparat des Purinstoffwechsels betheiligen, ferner, ob das Ferment oder sein Activator geschädigt ist. Diese Fragen möchten wir an späterer Stelle mit unseren experimentellen Versuchen ventiliren, doch weisen wir schon jetzt darauf hin, dass z. B. die Beziehungen des Bleies zur Gicht hauptsächlich in der Schädigung des fermentativen Purinstoffwechsels beruhen, im geringeren Maasse in der Nierenschädigung (Bleischrumpfniere). Aehnlich verhält es sich mit dem Alkohol. Für beide Gifte haben wir Anhaltspunkte, dass sie, ehe es zur Manifestation gichtischer Symptome kommt, eine Veränderung des Purinstoffwechsels hervorrufen können, die Aehnlichkeit mit der bei Gicht beobachteten Anomalien hat. Auch darauf werden wir später noch zurückkommen.

Digitized by Google

XXXV.

Aus der medicinischen Klinik Göttingen.

Bemerkung zu der Arbeit von L. Hirschstein: Die Beziehungen des Glykokolls zur Harnsäure.

Von

Privatdocent Dr. **Franz Samuely.**

Unter dem genannten Titel theilt Hirschstein in dieser Zeitschrift Band IV, I, Seite 118 eine Reihe von Versuchen mit, die geeignet sein sollen, den intermediären Abbau der Harnsäure unter gewissen krankhaften Bedingungen (Gicht, Pneumonie, Leukämie) als über das Glykokoll führend, zu beweisen. In Curvenzusammenfassung sind die Werthe für Harnsäure und Glykokoll bei Gesunden und Gichtikern, vor und nach Verfütterung von Harnsäure oder purinreicher Kost, in und ausserhalb des gichtischen Anfalls niedergelegt.

Auf Seite 129 giebt Hirschstein eine Erklärung für den Befund von Embden[1]) nachdem es mit Hülfe der Fischer-Bergell'schen Schüttelreaction mit β-Naphthalinsulfochlorid auch im Harn gesunder Personen Aminosäuren nachzuweisen, sofern nur die Reaction des Schüttelgemischs stark alkalisch gehalten wird.

„Schüttelt man eine Lösung von reiner Harnsäure in etwa 5 proc. Natronlauge mit β-Naphthalinsulfochlorid mehrere Stunden lang, so lässt sich ein krystallinisches Reactionsproduct gewinnen, das durch Ueberführung in die Barytverbindung als Glykokoll identificirt werden kann."

Bei einem derartigen Versuch ergaben im Minimum 1,29 g Harnsäure (die genaue Menge Ausgangsmaterial wird nicht angegeben), in 0,5 pCt. Alkali 0,0033 g, in 5 pCt. Alkali 0,0122 g Glycinsulfon, und aus dem gleichzeitigen Verschwinden von Harnsäure folgert Hirschstein, dass die Harnsäure die Quelle der vermeintlichen Aminosäure sei. Aus der qualitativen Probe der Ammoniaklöslichkeit und einer Barytsalzfällung deducirt er die Identität der fraglichen Substanzspuren mit Glykokoll. Allein die Ueberlegung über die Möglichkeit dieses Reactionsverlaufs fällt zu Ungunsten derselben aus.

Allerdings verschwindet Harnsäure beim Stehen mit Alkali, und zwar in nicht geringen Mengen. Nach Nencki und Sieber[2]) ver-

1) Beiträge zur chem. Phys. und Pathol. 7. 111.

2) Nencki u. Sieber, Journal für practische Chemie. 1881. 24. 503.

Digitized by Google

schwinden 5,0 g Harnsäure in 200 ccm 10 proc. Kalilauge bei Bluttemperatur innerhalb 5 Tagen vollständig. Die Zersetzung von kleinen Mengen wird durch Luftzutritt sehr beschleunigt. Ein sicher bekanntes Product dieser Spaltung ist die Uroxansäure (Städeler[1]), die noch leichter in Gegenwart von oxydirenden Substanzen entsteht [Sundwik[2])]. Die Abspaltung eines so einfach gebauten Körpers, wie das Glykokoll, erscheint a priori unwahrscheinlich, in Anbetracht einer Alkaliwirkung bei gewöhnlicher Temperatur. Auch haben schon Abderhalden und Schittenhelm[3]) bei Kritik der Arbeiten von Frey darauf hingewiesen, dass eine Spaltung von Harnsäure in Glykokoll und Harnstoff — und an eine solche denkt Hirschstein, wenn er die Synthese der Harnsäure nach Horbazewski anführt — nach Strecker erst beim Erhitzen auf 160—170° mit Salzsäure im geschlossenen Rohr erfolgt. Schliesslich ist nicht einzusehen, warum die Spaltung bei der Bildung so geringer Mengen Glykokoll stehen bleibt, wie Hirschstein sie zahlenmässig mittheilt, indess die Zerstörung der Harnsäure zu ihrem vollständigen Verschwinden fortschreitet.

Die Schlussfolgerungen, die Hirschstein aber aus so geringen Ausbeuten macht, sind zum mindesten gewagt, die Identificirung einer Substanz aber aus zwei spärlichen qualitativen Reactionen sicher unzulässig.

Ich habe die Versuche Hirschstein's in mannigfacher Anordnung wiederholt. Verwendet wurde reine Harnsäure und frisches β-Naphthalinsulfochlorid. In den einzelnen Proben wurden im Minimum 1,5, im Maximum 4 g Harnsäure in so viel Alkali und Wasser gelöst, als die verwandte Menge zur Lösung benöthigte, ohne dass Natriumurate ausfielen. Alsdann wurde nach Embden's Vorschrift stark alkalisch gemacht, derart, dass in pCt. der Gesammtmenge der Alkaligehalt zwischen 0,5 und 7 pCt. variirt wurde.

Von den frisch bereiteten Lösungen wurde ein Theil (I) sofort mit dem Reagens in der üblichen Weise geschüttelt, ein gleicher Theil (II) bei Bluttemperatur stehen gelassen. Aus dieser Lösung II wurde nach 1 Tag die Harnsäure mit HCl in kleinem Volumen gefällt, auf das der Lösung I gleiche Volum und gleichen Alkaligehalt gebracht und wie I mit dem Säurechlorid behandelt. Beide Lösungen wurden 24 Stunden geschüttelt und nach Ansäuern ergiebig mit Aether extrahirt. Die bei I dabei ausfallende Harnsäure war stets krystallinisch.

Die Resultate zahlreicher Versuche blieben allemal negativ. Substanzen, die ich auch nur mit einigem Wagemuth als Naphtalinsulfone von Aminosäuren hatte ansprechen können, fehlten vollständig. Es hinterblieben nach Verdunsten des säurefreien getrockneten Aethers höchstens Spuren, wie sie auch nach dem Verjagen von käuflichem Aether bleiben, oder es fand sich sogar kein Rückstand.

In einer anderen Versuchsreihe habe ich Harnsäure bis zu ihrem

1) Städeler, Annalen der Chemie und Pharmacie. 78. 286.
2) E. Sundwik, Zeitschr. für physiol. Chemie. 20. 335.
3) E. Abderhalden u. A. Schittenhelm. Diese Zeitschrift. II. 432.

Digitized by Google

vollständigen Verschwinden stehen lassen, und in dieser Zeit Proben in zweitägigen Abständen entnommen und wie oben verarbeitet. Die Menge solcher Proben betrug jeweils 100 ccm und enthielt etwa 2,0 g Harnsäure in 5 pCt. Alkali.

In einer Probe, die am 7. und 9. Tag entnommen war, erhielt ich nach der Schüttelung aus dem Aetherextract geringe Mengen krystallinischer Substanz. Dieselbe war zum Theil in H_2O löslich, löslich in NH_3, und gab allerdings ein Sediment mit $BaCl_2$, sie reducirte aber noch stark ammoniakalische Silbernitratlösung. Ueber ihre Natur vermag ich nichts auszusagen.

Jedenfalls aber muss ich die Behauptung von Hirschstein, dass Harnsäure unter den genannten Bedingungen in Glykokoll zerfällt, und damit der Befund von Aminosäuren im normalen Harn erklärt sei, als unzutreffend ablehnen.

Nach diesem Widerspruch bei der Nachprüfung einer doch relativ einfachen Methodik, kann ich mir nicht verhehlen, dass auch die Zahlen, die Hirschstein in Versuchen an Gichtikern giebt, einer Revision bedürfen. Zum mindesten hätte Hirschstein den Nachweis erbringen müssen, wieviel von seinen einmal umkrystallisirten Sulfonen, die er als Gesammtglykokoll in Rechnung setzt, wirklich aus reiner, analysenfähiger Substanz bestand. Es hätte doch hinreichend Material hierzu zur Verfügung gestanden.

Auch die Annahme, dass in seinen Versuchen in allen Fällen gleiche Bedingungen vorliegen, die den gefundenen Zahlen das Recht von Vergleichszahlen einräumt, ist eine irrige. Nach meinen Erfahrungen[1]) ist die Constanz der Versuchsbedingungen bei Schüttelreactionen dieser Art kaum einzuhalten, und die Fischer-Bergell'sche Reaction wohl eine präparative, aber keine quantitative im Sinne Hirschstein's.

Mit Rücksicht darauf kann ich auch aus den mannigfachen Zahlenreihen und Ausscheidungscurven nicht den von Hirschstein gemachten Schlüssen folgen.

---

1) F. Samuely, Zeitschrift für physiol. Chemie. XLVII. 376.

Digitized by Google

XXXVI.

Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin.

Ein Stoffwechselversuch bei Urannephritis am Hunde.

Von

Dr. **W. Siegel,**

Arzt in Bad Reichenhall.

In zahllosen Stoffwechselversuchen am nierenkranken Menschen wurde das Verhalten des nephritischen Organismus gegenüber den einzelnen Componenten der Nahrung studirt. Man suchte daraus Schlüsse für die Beurtheilung, den Verlauf und die Localisation des ganzen Krankheitsprocesses zu ziehen, ganz besonders aber leitende Gesichtspunkte für die Therapie zu gewinnen. Man hat alle organischen und anorganischen Bestandtheile auf ihrer Wanderung durch den Körper verfolgt. Am besten und häufigsten untersucht ist das Verhalten des Stickstoffs und der Chloride, dann das der Phosphate und des Wassers. Indes hat sich die Hoffnung, der Nierenpathologie dadurch eine einheitlichere Basis geben zu können, nicht erfüllt, ja es gelang dies nicht einmal für die einzelnen klinisch sich deutlich von einander unterscheidenden Formen der Nephritis. Es hat sich gezeigt, dass die kranke Niere in ihrer Functionsleistung sich durchaus nicht an bestimmte Normen hält, so dass nicht nur die Niere des einen Nephritikers bei derselben Ernährung sich anders verhalten kann, wie die eines zweiten, sondern auch dass ein und dieselbe Niere bei gleichbleibender Ernährung des Individuums deutliche Schwankungen ihrer Arbeit zeigt; die secernirenden Zellen sind in ihrem Verhalten gegen die einzelnen harnfähigen Stoffe durchaus nicht constant. Eine befriedigende Erklärung für das wechselnde „Electionsvermögen“ der Niere steht noch aus, wenn anders wir uns nicht damit bescheiden wollen, zu sagen, der Grad der Schädigung der Zellen schwanke auf und ab.

Es kann nicht weiter wunder nehmen, dass die so grundverschiedenen Resultate der einzelnen Untersucher ursprünglich zu den widersprechendsten Anschauungen führten, welche durch die wachsende Zahl diesbezüglicher Arbeiten keineswegs geklärt wurden. v. Noorden war es, der im Jahre 1893 das Gesetzmässige selbst in diesem Chaos herausfand und fixirte, indem er sagte, „das Charakteristische des Stoffwechsels bei Nephritis liege in dem Bizarren und Unberechenbaren seines Verhaltens“. Dies Gesetz, das gerade in den oft diametralen Resultaten der verschiedenen

Digitized by Google

Untersucher seine beste Stütze fand, kennzeichnet in der That den Verlauf des Stoffwechsels bei den verschiedensten Formen der Nephritis. Theils weitere eigene Untersuchungen, theils die zahlreichen Arbeiten seiner Schüler (Mohr, Dapper, Kaufmann) im Verein mit kritischer Sichtung der immensen Literatur[1]) haben v. Noorden neuerdings zur Aufrechterhaltung dieses Satzes veranlasst. Jedes Einzelresultat gilt nur für den betreffenden Fall und auch da nur für die betreffende Periode, niemals lassen sich aus einer Versuchsreihe allgemein giltige Gesetze für das Secretionsvermögen der kranken Niere überhaupt ableiten.

Der Stand unserer Kenntnisse vom Stoffwechsel des Nierenkranken ist, in grossen Zügen geschildert, folgender:

In den ersten Tagen der acuten, mit Oedemen einhergehenden Nephritis pflegt wegen maximal erschwerter Durchgängigkeit der Niere die ganze Secretion darniederzuliegen. Bei anderen acuten Formen braucht die Wassersecretion gegenüber der Norm nicht oder nur wenig verändert zu sein. Wir wissen auch, dass bei chronisch-parenchymatöser Nephritis und bei Schrumpfniere die Wassersecretion Abweichungen zeigen kann, aber nicht muss, dass sie sich innerhalb gewisser Grenzen der Wasseraufnahme parallel verhält. Bei Oedemen ist sie meist verringert, doch macht v. Noorden auf Fälle chronischer Nephritis aufmerksam, wo Oedeme bei gleichzeitiger guter Diurese bestanden. Das annähernd normale Verhalten der Wassersecretion bei Nephritis findet seine Erklärung theils in nur einseitiger oder nur geringgradiger doppelseitiger Erkrankung, so dass die Durchgängigkeit für Wasser nur wenig oder garnicht gestört wird, resp. eine Compensation eintritt.

In einer Beziehung hat sich ein Unterschied zwischen den einzelnen Formen der Nephritis feststellen lassen; es hat sich gezeigt, dass die Anpassungsfähigkeit gegenüber vermehrter Wasserzufuhr bei chronisch-parenchymatöser Nephritis viel geringer ist als bei den anderen Formen; die Reaction erfolgt sehr langsam, träge und unvollkommen. Dass bei acuter Nephritis mit Oedemen, mit völligem Versagen der Function, vermehrte Wasserzufuhr keine Steigerung der Diurese herbeiführen kann, versteht sich von selbst.

Mit der Ausscheidung des Wassers steigt und fällt im allgemeinen die des Stickstoffs, doch bleibt der Parallelismus durchaus nicht immer gewahrt. Es ist ebenso gut möglich, dass der Nahrungsstickstoff völlig im Urin (und Koth) wieder erscheint als dass eine mehr oder minder starke Retention oder im Anschluss an eine solche, sie ablösend und ausgleichend, eine vermehrte Ausscheidung, eine Ausschwemmung des aufgestapelten N erfolgt. All diese Möglichkeiten können im Verlauf der Krankheit bei ein und demselben Individuum vorkommen. Dass verminderte N-Abgabe keinen N-Ansatz im Körper bedeutet, zeigt die folgende vermehrte Ausscheidung oder, wenn diese ausbleibt, die mangelnde oder durch bestehendes Oedem hinreichend erklärte Gewichtszunahme.

---

1) Ausführliches Verzeichnis in v. Noorden's Handbuch des Stoffwechsels. Kap.: Die Krankheiten der Nieren.

Digitized by Google

Das Chlornatrium zeigt schon beim Gesunden ein ziemlich schwankendes Verhalten; um so mehr ist dies beim Nephritiker zu erwarten. Die Congruenz mit der Wasserausscheidung wird nur einigermassen aufrecht erhalten, und auch das nicht immer. Es kommen alle möglichen Variationen vor sowohl der Ausscheidung an sich, als auch in ihrem Verhältniss zum Wasser und zum Stickstoff. Wasser, Stickstoff, ausser der Harnsäure, und Chloride werden in der Niere an derselben Stelle, im Glomerulus, abgesondert. Es ist auffällig genug — v. Noorden betont dies ausdrücklich — dass selbst bei diesen an dem gleichen Ort abgesonderten Harnbestandtheilen der Parallelismus nicht gewahrt bleibt. So finden wir bei der kranken Niere selbst da, wo wir aus physiologischen Gründen eine gewisse Uebereinstimmung erwarten sollten, ein „unberechenbares Electionsvermögen".

In einer neueren Arbeit aus der Senator'schen Klinik von Georgopoulos[1]) (unter P. Fr. Richter's Leitung) wird im Thierexperiment „der Mangel an Uebereinstimmung zwischen der Menge der ausgeschiedenen oder retinirten Chlorsalze und der des Wassers" bestätigt und nachgewiesen, dass „Chlor- und Wasserelimination von einander unabhängig sein können", dass „das normale Verhältniss zwischen Chlor und Wasser bei Nephritis aufgehoben sei".

Die Phosphorsäure steht im gesunden Organismus bei ein und derselben Species in einem bestimmten, ziemlich constanten Verhältniss zum Stickstoff. Sie wird in den Harnkanälchen abgesondert (im Gegensatz zu H_2O, N, und NaCl) und macht alle Schwankungen im Haushalt mit, doch durchaus nicht unter steter Wahrung dieser Proportion. Um so mehr ist eine Störung in dieser Beziehung bei einer in ihrer ganzen Function gestörten Niere möglich; v. Noorden fasst sein Urtheil dahin zusammen, dass die Elimination der Phosphate genau ebenso wie die des Wassers, Stickstoffs und Kochsalzes Unregelmässigkeiten unterworfen ist und dass, wie es Fälle giebt, in denen sich die Niere gerade gegenüber den Chloriden oder dem N besonders insufficient zeigt, so dies auch unter Umständen gegenüber P_2O_5 in auffallendem Maasse eintreten kann. Es giebt also Nephritiden, in denen P_2O_5- und N-Ausscheidung, proportional der Zusammensetzung der Nahrung, einander entsprechen neben solchen, wo dies Verhältniss sich nicht constatiren lässt.

Der Koth enthält normaler Weise nur wenig Stickstoff. Beim Nephritiker braucht sich dies nicht zu ändern; doch liegen eine Reihe von Beobachtungen vor — v. Noorden hat sie tabellarisch zusammengestellt — in denen er wesentlich erhöht ist, oft bis zu 26 pCt. des Nahrungsstickstoffs. Werthe von 3 g N pro die und darüber — es sind solche bis zu 5 und 6 g constatirt — kommen nur bei Diarrhoen, bei Urämie, Amyloid vor.

Chloride sind im Koth nur in weit geringeren Mengen vorhanden; sie schwanken nicht nennenswerth. Nur Mohr[2]) berichtet von einer

1) Georgopoulos, Exp. Beiträge z. Frage der Nierenwassersucht. Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 60.

2) Mohr, Ueber das Ausscheidungsvermögen d. kranken Niere. Zeitschr. f. kl. Med. 51. Bd.

Digitized by Google

vereinzelt gebliebenen Beobachtung, wo mit beginnender Kochsalz-Ausschwemmung im Urin auch der NaCl-Gehalt des Kothes beträchtlich anwuchs.

Ueber die Phosphate im Koth liegen bisher relativ wenig Untersuchungen vor.

Es findet demgemäss eine Entlastung der Niere durch den Darm hauptsächlich für den Stickstoff statt, und auch da nur innerhalb enger Grenzen.

Alle Untersuchungen, auf denen diese Beobachtungen beruhen, haben eine gleichmässige Ernährung zur Voraussetzung, in vielen Fällen bestand N-Gleichgewicht. Es war nun meine Aufgabe, einen Stoffwechselversuch von längerer Dauer am Thier durchzuführen, das, soweit es möglich war, in N- und Salzgleichgewicht (NaCl, P_2O_5) gebracht war und auch stets die gleiche Menge Wasser aufnahm. Es vergingen mehr als 4 Wochen, bis dieser Zustand einigermassen erreicht war.

Was diesen Versuch von allen andern bisher veröffentlichten unterscheidet, ist die Thatsache, dass zuerst das Verhalten des gesunden Organismus und im unmittelbaren Anschluss daran der Einfluss der Nephritis bei gleichbleibender Nahrungs- und Wasserzufuhr an demselben Thier durch Wochen hindurch beobachtet wurde. Wir gewinnen dadurch die Möglichkeit, nicht nur die einzelnen Krankheitsperioden unter einander zu vergleichen, wie es bisher auch schon geschah, sondern auch mit der Vorperiode (d. h. bei gesunder Niere desselben Thieres). Bekanntlich hat Soetbeer[1]) nachgewiesen, dass unter gleichen Ernährungsbedingungen der Stoffwechsel zweier gesunder Individuen selten gleich sei; es ist daher selbst unter gleichen Ernährungsbedingungen der Vergleich des Stoffwechsels eines gesunden mit dem eines kranken Individuums nicht völlig einwandsfrei, andererseits war beim Menschen eine solche Versuchsanordnung naturgemäss unmöglich. Aber auch beim Thier gelang dies bisher nicht: entweder ging das Versuchsobject innerhalb einiger Tage an der die Nephritis hervorrufenden Vergiftung unter Anurie zu Grunde, oder man musste, wenn man sehr kleine nicht tödtliche Giftdosen wählte, innerhalb kurzer Zwischenräume wiederholt injiciren. Dadurch setzte man jedesmal neue acute Entzündungen, Nachschübe, welche die Beurtheilung der Resultate in Bezug auf Entwicklung und Verlauf unmöglich machten, zum mindesten sehr erschwerten.

Als Nierengift wählte ich das Urannitrat, welches P. Fr. Richter neuerdings mit so vielem Erfolg in die experimentelle Nierenpathologie wieder eingeführt hat. Wie ich an anderer Stelle dieser Zeitschrift ausführlicher zeigen werde, ruft Urannitrat in nicht allzu grosser Dosis eine schwere Nephritis hervor, die nicht immer zum Tode des Thieres führt. Bleibt das Thier am Leben, was sich bei Anpassung der Dosis an das Körpergewicht ziemlich leicht erreichen lässt, dann besteht die Nephritis wochenlang weiter, ohne dass es einer erneuten Injection bedürfte. Ich halte eine Heilung dieser Urannephritis überhaupt für sehr fraglich, und möchte eher annehmen, dass sie in die chronische Form übergeht und,

1) Soetbeer, Die Secretionsarbeit der kranken Niere.

Digitized by Google

wie bei diesem Versuchshund, unter Umständen sogar zu Schrumpfniere führen kann.

Wie bei allen toxischen Nephritiden, kommt es auch bei der Urannephritis zu einer Glykosurie von wechselnder Intensität und Dauer.

Gegenstand der Untersuchung war der Stickstoff, das Kochsalz und die Phosphate. Die Controle des Wasserhaushaltes ist wegen Vernachlässigung des auf anderen Wegen abgegebenen Wassers unvollkommen, die Bilanz führt nur das Urinwasser auf, das Kothwasser, bestimmt durch den Gewichtsverlust beim Trocknen, betrug stets zwischen 15—20 ccm. Ganz besonders interessirte die Frage, ob nicht im Verlauf der Nephritis eine vermehrte Elimination von P_2O_5 im Koth stattfindet. In einer unter P. Fr. Richter's Leitung gemachten Arbeit vertritt Leopold[1]) die Ansicht, dass die Phosphate im Thierexperiment ähnlich wie das Kochsalz, aber weit intensiver, einen schädigenden Reiz auf die Niere ausüben. Um so wichtiger ist also die Feststellung, ob der nephritische Organismus sich der Phosphate auf dem Wege des Darmes entledigt, wie es hie und da mit dem N, aber nicht mit NaCl geschieht.

Im Verlauf des Versuchs verzehrte der Hund seine tägliche Nahrung nicht mehr vollständig. Ich sah von der Zwangsfütterung mit der Schlundsonde ab, weil eventuell eintretendes Erbrechen den Versuch weit mehr gestört hätte, und begnügte mich damit, den Nahrungsrest periodenweise zuerst feucht, dann trocken zu wiegen, zu analysiren und durch Subtraction die Menge des aufgenommenen H_2O, N, NaCl, und P_2O_5 festzustellen.

Der Gesammt-N wurde nach Kjehldahl bestimmt, ebenso der Eiweiss-N; NaCl im Urin[2]) und Koth durch Veraschung nach Neubauer und Salkowski und Titration nach Mohr, P_2O_5 im Urin durch Titration mit Uranitrat und Tüpfelung mit Ferrocyankalium, P_2O_5 im Koth nach Neumann.

Der Hund war ein kräftiges junges Thier von über 10 kg Gewicht; seine Nahrung bestand aus 71 g Pferdefleischpulver, 20 g Stärke, 30 g Fett, 500 Wasser und enthielt 7,5011 g N; 2,2237 g NaCl; 1,0150 g P_2O_5.

Tabelle I (Vorperiode).

Datum	Urin	Ges.-N	NaCl	P_2O_5	Sacch.	Koth-N	Koth-NaCl	Koth-P_2O_5	Gewicht
9./10. 1. 07	425	6,7820	1,8740	0,8220	—	0,6013	0,0649	0,1115	20 Pfd. 50 g
10. 11.	420	6,6540	1,6500	0,8340	—	0,6013	0,0649	0,1115	20 Pfd. 100 g
11. 12.	480	6,5830	1,6920	0,8930	—	0,6013	0,0649	0,1115	20 Pfd. 100 g
12. 13.	490	6,8340	1,8640	0,9020	—	0,6013	0,0649	0,1115	20 Pfd. 100 g
	1815	**26,8530**	**7,0800**	**3,4510**	—	**2,4052**	**0,2596**	**0,4460**	

1) Leopold, Ueber die Einwirkung von Salzen auf die Nieren. Zeitschr. f. kl. Med. 1906. 60.

2) Beim Hundeurin ist die Veraschung absolut nöthig, weil sonst durch das Silbernitrat noch andere Verbindungen niedergerissen werden.

Digitized by Google

Bilanz.

	N	NaCl	P_2O_5
Ausfuhr im Urin . .	26,8530	7,0800	3,4510
im Koth . .	2,4052	0,2596	0,4460
Total . . .	**29,2582**	**7,3396**	**3,8970**
Einfuhr . . .	30,0044	8,8948	4,0600
Ausfuhr . .	29,2582	7,3396	3,8970
	+ 0,7462	**+ 1,5552**	**+ 0,1630**

Wasserbilanz.

Einfuhr . . . 2000 ccm Körpergewicht + 50 g
Ausfuhr . . . 1815 ccm
+ 185 ccm

Aus der Bilanz ergiebt sich annäherndes N- und Salzgleichgewicht; der Hund hat noch 50 g an Gewicht zugenommen, auffallend ist die starke Anhäufung von NaCl im Körper. Der relative Phosphorsäure-Werth (100 P_2O_5 : N) in der Nahrung = 13,5, im Urin = 12,8. Das Plus an Wasser ist nicht als Anreicherung aufzufassen, da weder das Kothwasser noch das perspiratorisch abgegebene in Abzug gebracht ist.

Tabelle II (erste Periode der Nephritis).
Nahrungsaufnahme wie in der Vorperiode.
Am 13. 1. 1,5 ccm 1 proc. Urannitrat subcutan
„ 14. 1. 1,0 ccm 1 „ „ „

Datum	Urin	Ges.-N	Alb.-N	NaCl	P_2O_5	Sacch. %	Koth-N	Koth-NaCl	Koth-P_2O_5	Gewicht
13./14.	450	3,7980	1,0548	1,1920	0,8200	—	0,7935	0,0569	0,0442	20 Pfd. 100
14./15.	450	5,6700	0,3600	1,6325	0,6750	1,2	0,7935	0,0569	0,0442	—
15./16.	550	6,3820	0,2992	0,6435	0,6050	1,2	0,7935	0,0569	0,0442	—
16./17.	535	6,5749	0,7000	0,5350	0,5350	1,1	0,5814	0,0342	0,1378	19 Pfd.
	1985	**22,4249**	—	**4,0030**	**2,6350**	—	**2,9619**	**0,2049**	**0,2704**	—

Bilanz.

	N	NaCl	P_2O_5
Ausfuhr im Urin . .	22,4249	4,0030	2,6350
im Koth . .	2,9619	0,2049	0,2704
Total . . .	**25,3868**	**4,2079**	**2,9054**
Einfuhr . . .	30,0044	8,8948	4,0600
Ausfuhr . .	25,3868	4,2079	2,9054
	+ 4,6176	**+ 4,6869**	**+ 1,1546**

Wasserbilanz.

Einfuhr . . . 2000 ccm Körpergewicht — 600 g
Ausfuhr . . . 1985 ccm
+ 15 ccm

Die Tabelle zeigt einen deutlichen Unterschied in der täglichen Ausscheidung der Componenten: am ersten Tag erheblicher Absturz der N-Elimination, die sich an den folgenden Tagen successive hebt und am vierten Tag fast wieder die normale Höhe erreicht; zu einer Ausschwemmung des retinirten N kommt es nicht. Auch bei den Chloriden macht sich bereits am 1. Tag ein Absinken bemerkbar; auf die fast normale Ausscheidung des zweiten Tages folgt fast völliges Darniederliegen, es gelangt höchstens $^1/_3$ zur Ausscheidung. Eine Störung der Durchgangsfähigkeit der Niere für die Phosphate tritt ganz langsam und stetig ein.

Digitized by Google

Im Koth ist eine geringe Vermehrung des N zu constatiren, für die 4 tägige Periode um 0,5 g, die Menge der Chloride ist fast unverändert, hingegen die der Phosphate an den 3 ersten Tagen um die Hälfte reducirt, worauf am 4. Tag fast mehr als in der Vorperiode im Koth erscheint.

Der relative Phosphorsäurewerth (100 P_2O_5 : N) im Urin ist 11,75 gegen 13,5 der Nahrung.

Aus der Bilanz ist ersichtlich, dass N und NaCl in gleichen absoluten Mengen retinirt werden, aber verglichen mit der Vorperiode N um das fünffache, NaCl um das dreifache. In Wirklichkeit wird mehr als die Hälfte des eingeführten NaCl retinirt, von den Phosphaten nicht ganz ein Drittel, und etwas mehr als der 6. Theil des Nahrungs-N.

Des Wassers entledigt sich die Niere an den ersten Tagen in normaler Weise; dann kommt es — vorübergehend — zu Steigerung der Diurese, wie sie Weber[1]) auch bei Chromnephritis beobachtet hat. So kommt es, dass fast das gesammte zugeführte Wasser im Harn erscheint; wie weit die Glykosurie dabei betheiligt ist, entzieht sich meiner Beurtheilung.

Die Ausscheidung von NaCl und P_2O_5 vollzieht sich der des Wassers entgegengesetzt, ein gewisser Parallelismus lässt sich für H_2O und N insofern construiren, als mit der Vermehrung des Urinwassers auch die vorher gesunkene N-Elimination wieder anwächst.

Die Gewichtsabnahme beweist, dass es sich thatsächlich nur um Retention sog. Schlacken handeln kann.

Tabelle III (zweite Krankheitsperiode).

Die tägliche Nahrung enthält 5,7553 g N, 2,0425 g NaCl, 0,7967 g P_2O_5, 479,4 ccm H_2O.

Datum	Urin	Ges.-N	Alb.-N	NaCl	P_2O_5	Sacch. %	Koth-N	Koth-NaCl	Koth-P_2O_5	Gewicht
17./18.	425	6,0860	0,3196	0,7968	1,0305	1,3	0,5814	0,0342	0,1378	19 Pfd. 100
18./19.	430	5,9254	0,1771	0,2988	0,8600	1,1	0,6167	0,0607	0,1682	—
19./20.	250	3,1400	0,1955	1,1850	0,4375	1,1	0,6167	0,0607	0,1682	—
20./21.	440	4,5760	0,1554	0,8140	0,6380	0,7	0,6167	0,0607	0,1682	18 Pfd. 450
	1545	**19,7274**	—	**3,0946**	**2,9660**	—	**2,4315**	**0,2163**	**0,6424**	—

Bilanz.

	N	NaCl	P_2O_5
Ausfuhr im Urin . .	19,7274	3,0946	2,9660
im Koth . .	2,4315	0,2163	0,6424
Total . . .	**22,1589**	**3,3109**	**3,6084**
Einfuhr . . .	23,0212	8,1700	3,1868
Ausfuhr . . .	22,1589	3,3109	3,6084
	+ 0,8623	**+ 4,8591**	**— 0,4216**

Wasserbilanz.

Einfuhr . . .	1917 ccm	Körpergewicht — 150 g
Ausfuhr . . .	1545 ccm	
	+ 372 ccm	

Der Hund frisst nicht mehr alles auf; die Werthe für täglich aufgenommenen N, NaCl, P_2O_5, H_2O sind wie auch in den folgenden Tabellen Durchschnittswerthe aus 4 resp. 5 Tagen.

1) Weber, Exp. Untersuch. zur Physiol. u. Pathol. der Niere. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 54.

Digitized by Google

Die N-Elimination übersteigt an den beiden ersten Tagen die Zufuhr, es findet eine Ausschwemmung des vorher retinirten statt. Am 3. und 4. Tag sinkt sie, so dass für die ganze Periode doch wieder eine Retention resultirt.

Die Ausscheidung der Chloride ist völlig unregelmässig, es wechseln ungemein niedrige mit ziemlich hohen, die tägliche Einfuhr aber niemals erreichenden Zahlen; zu einer Ausschwemmung kommt es nicht. Hingegen findet eine Ausschwemmung der Phosphate statt unter gleichzeitiger Vermehrung derselben im Koth; trotz einer Retention am dritten Tag wird die P_2O_5-Bilanz negativ.

Im Gegensatz zu P_2O_5 bleibt der N- und NaCl-Gehalt des Kothes in normalen Grenzen.

Am dritten Tag kommt es zu einer beträchtlichen Wasserretention; parallel damit sinkt die N- und P_2O_5-Ausscheidung, um am folgenden Tage mit dem Wasser anzusteigen. Auffallend ist das geradezu gegensätzliche Verhalten von NaCl und H_2O: das Maximum der Chlor-Elimination fällt mit dem H_2O-Minimum zusammen und umgekehrt. Die Differenz zwischen Wasserzufuhr und Abgabe im Urin ist so gross, dass man sie kaum völlig durch die Perspiration erklären kann, noch dazu wo der Hund schwer krank darniederliegt und fast jegliche Bewegung meidet. Ascites oder Hydrops anasarca sind nicht nachweisbar.

Die Bilanz dieser Periode, für P_2O_5 negativ, zeigt in Folge der N-Ausschwemmung nur geringe N-Retention, dagegen wird bedeutend mehr als die Hälfte des zugeführten NaCl aufgespeichert.

Der relative Phosphorsäure-Werth im Urin ist 15,03 gegen 13,8 der Nahrung.

Tabelle IV (III. Krankheitsperiode).
Die tägliche Nahrung enthält 5,9474 g N, 2,1310 g NaCl, 0,9199 g P_2O_5 490 ccm H_2O.

Datum	Urin	Ges.-N	Alb.-N	NaCl	P_2O_5	Sacch. %	Koth	Gewicht
21./22.	370	3,3226	0,0473	1,8870	0,4810	0,4	—	18 Pfd. 400 g
22./23.	400	3,4980	0,0426	1,2000	0,1400	0,4	—	—
23./24.	470	4,2864	0,0263	1,7155	0,1880	0,4	—	—
24./25.	500	5,2100	0,0590	1,1700	0,8750	0,2	—	—
25./26.	330	4,2702	?	0,6864	0,7425	—	—	18 Pfd. 350 g
	2070	**20,5872**	—	**6,6589**	**2,4265**	—	—	—

Der am 25./26. entleerte weiche, ungeformte Koth (leicht diarrhoisch) liess sich aus den Maschen des Bodengeflechtes des Stoffwechselkäfigs zur Untersuchung nicht gewinnen. Daher ist die Aufstellung einer genauen Bilanz unmöglich. Unter Ausserachtlassung des Kothes ergiebt sich für den Urin dieser fünftägigen Periode folgendes Bild:

Bilanz.

	N	NaCl	P_2O_5
Einfuhr	29,7370	10,6550	4,5995
Ausfuhr	20,5872	6,6589	2,4265
	+ 9,1498	**+ 3,9961**	**+ 2,1730**

Digitized by Google

Wasserbilanz.

Einfuhr . . .	2450 ccm	Körpergewicht — 50 g
Ausfuhr . . .	2070 ccm	
	+ 380 ccm	

Der leicht diarrhoische Stuhl erfolgte am 5. (letzten) Tag dieser Periode. An den vorhergehenden Tagen ist die N- und P_2O_5 Ausscheidung im Urin, besonders letztere, stark herabgesetzt. Das Kochsalz erscheint an einigen Tagen in denselben Mengen wie in der Vorperiode (vor Beginn der Nephritis) im Urin; die Niere wird für NaCl besser durchgängig, sie giebt $^2/_3$ des eingeführten NaCl ab. An einigen Tagen verhalten sich N und P_2O_5 entgegengesetzt der NaCl-Ausscheidung, ein geringer Parallelismus lässt sich nur für H_2O und N construiren.

Der relative Phosphorsäurewerth = 11,78 gegenüber 15,4 in der Nahrung (5tägige Periode).

Tabelle V (IV. Krankheitsperiode).
Tägliche Nahrung 6,4961 g N, 2,0351 g NaCl, 0,9996 g P_2O_5, 492 ccm H_2O.

Datum	Urin	Ges.-N	Alb.-N	NaCl	P_2O_5	Sacch.	Koth N	Koth-NaCl	Koth-P_2O_5	Gewicht
26./27.	325	4,4167	0,0417	0,5655	0,7475	—	0,3386	0,0580	0,0750	18 Pfd. 350
27./28.	280	3,8248	0,0078	0,3248	0,6160	—	0,3386	0,0580	0,0750	—
28./29.	335	4,0917	0,0189	0,3283	0,7632	—	0,3386	0,0580	0,0750	—
29./30.	450	4,3290	0,0132	0,3393	0,7987	—	0,3386	0,0580	0,0750	—
30./31.	325	2,8177	0,0672	0,6126	0,7556	—	0,3386	0,0580	0,0750	18 Pfd. 450
	1715	**19,4799**	—	**2,1705**	**3,6810**	—	**1,6930**	**0,2900**	**0,3750**	—

Bilanz.

		N	NaCl	P_2O_5
Ausfuhr	im Urin . .	19,4799	2,1705	3,6810
	im Koth . .	1,6930	0,2900	0,3750
	Total . . .	**21,1729**	**2,4605**	**4,0560**
	Einfuhr . . .	32,4805	10,1755	4,9980
	Ausfuhr . .	21,1729	2,4605	4,0560
		+ 11,3076	**+ 7,7150**	**+ 0,9420**

Wasserbilanz.

Einfuhr . . .	2460 ccm	Körpergewicht + 100 g
Ausfuhr . . .	1715 ccm	
	+ 745 ccm	

Der Hund gewinnt seine frühere Munterkeit und Fresslust wieder, er frisst fast alles auf. Während die P_2O_5-Ausscheidung in dieser fünftägigen Periode fast der Vorperiode entspricht — der Koth enthält weniger P_2O_5 — constatiren wir eine hochgradige Aufspeicherung von H_2O, N und NaCl im Körper. Die Elimination von P_2O_5 ist, von einem Tage abgesehen, ganz gleichmässig, dagegen finden wir eine völlige Unregelmässigkeit der übrigen in Frage kommenden Bestandtheile. Der NaCl-Werth ist an drei aufeinander folgenden Tagen gleich niedrig und, wie aus der Tabelle hervorgeht, von der Wasserausscheidung unabhängig, beim Wassermaximum constatiren wir denselben Gehalt an NaCl

Digitized by Google

wie beim Minimum. Das N-Minimum im Urin fällt ebenfalls nicht mit dem Wasserminimum zusammen.

Der Koth enthält normale NaCl-Zahlen, die für N und P_2O_5 sind auf die Hälfte reducirt.

Der relative Phosphorsäurewerth dieser fünftägigen Periode = 18,88; in der Nahrung 15,3.

Bei Abwesenheit jeglicher für Hydrops anasarca oder Ascites sprechender Symptome muss die Gewichtszunahme von 100 g zum grössten Theil auf Ansatz von Körpersubstanz bezogen werden.

Tabelle VI (V. Krankheitsperiode).

Tägliche Nahrung 6.7999 g N, 2,0420 g NaCl, 0,9317 g P_2O_5, 495 ccm H_2O.

Datum	Urin	Ges.-N	Alb.-N	NaCl	P_2O_5	Sacch.	Koth-N	Koth-NaCl	Koth-P_2O_5	Gewicht
31./1.2.	325	2,8177	0,0672	0,6126	0,7556	—	0,1586	0,0532	0,0263	18 Pfd. 450
1./2.	400	4,3032	0,0084	0,6260	0,5880	—	0,1586	0,0532	0,0263	—
2./3.	375	3,7585	0,0225	0,6525	0.6468	—	0,1586	0,0532	0,0263	—
3./4.	350	3,7296	0,0108	0,7612	0.5600	—	0.1586	0.0532	0.0263	19 Pfd.
	1450	**14,6090**	—	**2,6523**	**2.5504**	—	**0,6344**	**0,2128**	**0,1052**	—

Bilanz.

	N	NaCl	P_2O_5
Ausfuhr im Urin . .	14,6090	2,6523	2,5504
im Koth . .	0,6344	0,2128	0,1052
Total . . .	**15,2434**	**2,8651**	**2,6556**
Einfuhr . . .	27,1996	8,1680	3,7268
Ausfuhr . .	15,2434	2,8651	2,6556
	+ 11,9562	**+ 5,3029**	**+ 1,0712**

Wasserbilanz.

Zufuhr . . . 1980 ccm Körpergewicht + 50 g
Ausfuhr . . . 1450 ccm
+ 530 ccm

Es ergiebt sich starke Retention sämmtlicher Bestandtheile, Parallelismus zwischen H_2O und N. Die Retention des N und der Phosphate während dieser 4tägigen Periode ist stärker als in der vorhergehenden 5tägigen, die Gewichtszunahme des Thieres um die Hälfte geringer; kein Ascites, kein Hautödem.

Der relative Phosphorsäurewerth im Urin = 17,4; der Nahrung = 13,7.

Tabelle VII (VI. Krankheitsperiode).

Tägliche Nahrung 6,9396 g N, 2,1776 g NaCl, 0,9600 g O_2O_5, 495 ccm H_2O.

Datum	Urin	Ges.-N	Alb.-N	NaCl	P_2O_5	Sacch.	Koth-N	Koth-NaCl	Koth-P_2O_5	Gewicht
4./5.	380	4,3852	0.0163	0.7934	0,7030	—	0.1586	0.0532	0,0263	19 Pfd. 100
5./6.	330	4,6332	0,0092	0,2673	0,6930	—	0,1586	0,0532	0.0263	—
6./7.	395	4.2425	0,0090	0,5956	0,7781	—	0,1586	0,0532	0,0263	—
7./8.	350	4,1790	?	0,7279	0,6895	—	0.3536	0.0406	0,0682	19 Pfd. 150
	1455	**17,4399**	—	**2,3842**	**2,8636**	—	**0,8294**	**0,2002**	**0,1471**	—

Digitized by Google

Bilanz.

	N	NaCl	P_2O_5
Ausfuhr im Urin . .	17,4399	2,3842	2,8636
im Koth . .	0,8294	0,2002	0,1471
Total . . .	**18,2693**	**2,5844**	**3,0107**
Einfuhr . .	27.7584	8,7104	3,8400
Ausfuhr . .	18,2693	2,5844	3,0107
	+ 9,4891	**+ 6,1260**	**+ 0,8293**

Wasserbilanz.

Einfuhr . . . 1980 ccm Körpergewicht + 50 g.
Ausfuhr . . . 1455 ccm
+ 525 ccm

Die N-Ausscheidung ist während der ganzen Periode gleichmässig, ähnlich wie die der Phosphate, dagegen völlig unregelmässig und zum Theil sehr gering die der Chloride. Demgemäss ergiebt die Bilanz beträchtliche Aufspeicherung von N, NaCl und Wasser; es wird $^2/_3$ der eingeführten NaCl-Menge retinirt. Die Gewichtszunahme beträgt 50 g.

Der relative Phosphorsäurewerth im Urin = 16,4, in der Nahrung = 13,8.

Tabelle VIII (VII. Krankheitsperiode).
Tägliche Nahrung 6,8593 g N, 2,0758 g NaCl, 0,9284 g P_2O_5, 745 ccm H_2O.

Datum	Urin	Ges.-N	Alb.	NaCl	P_2O_5	Sacch.	Koth-N	Koth-NaCl	Koth-P_2O_5	Gewicht
8./9.	555	4,6842	Spuren	0,4495	0,9546	—	0,3536	0,0406	0,0682	19 Pfd. 200
9./10.	650	4,3680	leicht. Trüb.	1,0140	0,7052	—	0,3536	0,0406	0,0682	—
10./11.	500	3,7700	desgl.	0,6375	0,6625	—	0,3536	0,0406	0,0682	—
11./12.	520	1,9552	desgl.	0,5408	0,4602	—	0,3536	0,0406	0,0682	19 Pfd. 400
	2225	**14,7774**	—	**2,6418**	**2,7825**	—	**1,4144**	**0,1624**	**0,2728**	—

Bilanz.

	N	NaCl	P_2O^5
Ausfuhr im Urin . .	14,7774	2,6418	2,7825
im Koth . .	1,4144	0,1624	0,2728
Total . . .	**16,1918**	**2,8042**	**3,0553**
Einfuhr . .	27,4372	8,3032	3,7136
Ausfuhr . .	16,1918	2,8042	3,0553
	+ 11,2454	**+ 5,4990**	**+ 0,6583**

Wasserbilanz.

Zufuhr . . . 2980 ccm Körpergewicht + 200 g
Ausfuhr . . . 2225 ccm
+ 755 ccm

Zur Prüfung der Anpassungsfähigkeit der Niere für vermehrte Wasserzufuhr erhält der Hund eine tägliche Wasserzulage von 250 ccm. Die Diurese steigt sofort von 350 auf 555, erreicht sogar einmal 650, die Anpassung erfolgte prompt und energisch. Weder N noch NaCl noch P_2O_5 machen diese Steigerung mit. Im Gegentheil, es findet eine weitere Aufspeicherung im Körper statt, wobei N und P_2O_5 einigermassen parallel laufen. Der Hund nimmt 200 g an Gewicht zu, was zum Theil auf

Digitized by Google

den Aufbau von Körpersubstanz, zum Theil auf die hochgradige Wasserretention zu beziehen ist. Oedeme oder Ascites sind, wie während des ganzen Versuchs, nicht nachzuweisen.

Der Koth enthält nur 2 cg NaCl pro die weniger als in der Vorperiode, N und P_2O_5 sind auf die Hälfte herabgegangen.

Der relative Phosphorsäurewerth im Urin = 18,8, der Nahrung = 13,5.

An den beiden dieser Periode folgenden Tagen erreicht der Hund sein Anfangsgewicht bei gleicher Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme wie in Tabelle VIII.

Tabelle VIII.

Datum	Urin	Ges.-N	Alb.	NaCl	P_2O_5	Sacch.	Koth-N	Koth-NaCl	Koth-P_2O_5	Gewicht
12./13.	660	5,5308	Spuren	0,6665	0,9240	—	0,3536	0,0406	0,0682	19 Pfd. 400
13./14.	520	3.1824	desgl.	0,4524	0,4930	—	0,3536	0,0406	0,0682	20 Pfd. 100
	1180	**8,7132**	—	**1,1189**	**1,4170**	—	**0,7072**	**0,0812**	**0,1364**	—

Bilanz.

	N	NaCl	P_2O_5
Ausfuhr im Urin . . .	8,7132	1,1189	1,4170
im Koth . .	0,7072	0,0812	0,1364
Total . . .	**9,4204**	**1,2001**	**1,5534**
Einfuhr . . .	13,7186	4,1516	1,8568
Ausfuhr . . .	9,4204	1,2001	1,5534
	+ 4,2982	**+ 3,9515**	**+ 0,3034**

Wasserbilanz.

Einfuhr . . .	1480 ccm	Körpergewicht + 200 g
Ausfuhr . . .	1180 ccm	
	+ 300 ccm	

Auch an diesen beiden Tagen hat eine Retention von H_2O, N, NaCl und Phosphaten stattgefunden; letztere wurde an einem Tage in normaler Menge ausgeschieden. Die Gewichtszunahme ist bedeutend (= 200 g). Der relative Phosphorsäurewerth für die beiden Tage ist 16,3 gegen 13,5 der Nahrung.

Der Hund wurde am 14. 2. (am letzten Versuchstage) getödtet; die Section ergab weder Hautödem noch Ascites, die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: Chronisch parenchymat. Nephritis mit interstitiellen Veränderungen (Uebergang in Schrumpfniere), Hypertrophie des linken Ventrikels.[1])

Einen Ueberblick über die Leistungen der Nieren an den einzelnen Perioden giebt folgende Tabelle:

1) Die ausführliche Mittheilung erfolgt an späterer Stelle dieser Zeitschrift.

Digitized by Google

Tabelle IX.
(Die nicht fett gedruckten Zahlen bedeuten die Einfuhr.)

	Urin				Bemerkungen
	N	NaCl	P_2O_5	H_2O	
Vorperiode	30,0044 **26,8530**	8,8948 **7,0800**	4,0600 **3,4510**	2000 **1815**	
I. Periode d. Nephrit.	30,0044 **22,4249**	8,8948 **4,0030**	4,0600 **2,6350**	2000 **1985**	4 tägige Periode.
II. Periode	23,0212 **19,7274**	8,1700 **3,0946**	3,1868 **2,9660**	1917 **1545**	
III. Periode	29,7370 **20,5872**	10,6550 **6,6589**	4,5995 **2,4265**	2450 **2070**	5 tägige Periode. IV. Periode Beginn d. Gewichtszunahme.
IV. Periode	32,4805 **19,4799**	10,1755 **2,1705**	4,9980 **3,6810**	2460 **1715**	
V. Periode	27,1996 **14,6090**	8,1680 **2,6523**	3.7268 **2,5504**	1980 **1450**	
VI. Periode	27,7584 **17,4399**	8,7104 **2,3842**	3,8400 **2,8636**	1980 **1455**	4 tägige Periode.
VII. Periode . . .	27,4372 **14,7774**	8,3032 **2,6418**	3,7136 **2,7825**	2980 **2225**	
	13,7186 **8,7132**	4,1516 **1,1189**	1,8568 **1,4170**	1490 **1180**	2 tägige Periode.

Ueber das Verhalten des Kothes an den einzelnen Perioden orientirt uns

Tabelle X.

	Koth			Bemerkungen
	N	NaCl	P_2O_5	
Vorperiode	2,4052	0,2596	0,4460	
I. Periode d. Nephritis	2.9619	0,2049	0,2704	4 tägige Periode.
II. „ „ „	2,4315	0,2163	0,6424	
III. „ „ „	?	?	?	
IV. „ „ „	1,6930	0,2900	0,3750	5 tägige Periode. Beginn der Gewichtszunahme.
V. „ „ „	0,6344	0,2128	0,1052	
VI. „ „ „	0,8294	0,2002	0,1471	4 tägige Periode.
VII. „ „ „	1,4144	0,1624	0,2728	
	0,7072	0,0812	0,1364	2 tägige Periode.

Das Verhältniss der Zufuhr zu der Gesammtausfuhr (Urin und Koth) der einzelnen Perioden ergiebt sich aus

Digitized by Google

Tabelle XI.

	N		NaCl		P_2O_5		Bemerkungen
	Einfuhr	Ausfuhr	Einfuhr	Ausfuhr	Einfuhr	Ausfuhr	
Vorperiode	30,0044	29,2582	8,8948	7,3396	4,0600	3,8970	4 tägige Periode
I. Periode d. Nephrit.	30,0044	25,3868	8,8948	4,2079	4,0600	2,9054	
II. „ „ „	23,0212	22,1589	8,1700	3,3109	3,1868	3,6084	
III. „ „ „	29,7370	20,5872	10,6550	6,6589	4,5995	2,4265	5 tägig: Koth-analyse fehlt
IV. „ „ „	32,4805	21,1729	10,1755	2,4605	4,9980	4,0560	5 tägig.
V. „ „ „	27,1996	15,2434	8,1680	2,8651	3,7268	2,6556	4 tägige Periode.
VI. „ „ „	27,7584	18,2693	8,7104	2,5844	3,8400	3,0107	
VII. „ „ „	27,4372	16,1918	8,3032	2,8042	3,7136	3,0553	
	13,7186	9,4204	4,1516	1,2001	1,8568	1,5534	2 tägig.

Eine Totalübersicht über Einfuhr und Ausfuhr giebt

Tabelle XII.
Ausfuhr während der Krankheit.

	N	NaCl	P_2O_5
Im Urin	137,7589	24,7242	21,3230
Im Koth	10,6718	1,3678	1,9493
	148,4307	26,0920	23,2713
Vorperiode.			
Im Urin	26,8530	7,0800	3,4510
Im Koth	2,4052	0,2596	0,4460
Totalausfuhr	**177,6889**	**33,4316**	**27,1683**
Gesammt-Einfuhr			
Vorperiode	30,0044	8,8948	4,0600
Krankheit	211,3569	67,2285	29,9815
Total-Einfuhr	**241,3613**	**76,1233**	**34,0415**
Davon Totalausfuhr . .	**177,6889**	**33,4316**	**27,1683**
Rest	**+ 63,6724**	**+ 42,6917**	**+ 6,8732**

Diese Zahlen sind etwas zu hoch, da der Koth einer Periode fehlt.

Ein Theil wurde als Körpersubstanz angesetzt zum Ersatz des Gewichtsverlustes von 750 g, der andere bildet die retinirten Stoffwechselendproducte.

Gesammtwasseraufnahme . . . . 19 257 ccm
Gesammtabgabe durch die Niere . 15 440 ccm

Ich füge noch eine Vergleichstabelle über das Verhalten des relativen Phosphorsäurewerthes (100 P_2O_5 : N) bei.

Digitized by Google

Tabelle XIII.
Relativer Phosphorsäurewerth (100 P_2O_5 : N).

	In der Nahrung	Im Urin	Bemerkungen
Vorperiode	13,5	12,8	
I. Periode d. Nephritis	13,5	11,75	4 tägige Periode.
II. „ „ „	13,8	15,03	
III. „ „ „	15,4	11,78	5 täg. Periode. Diarrhoe.
IV. „ „ „	15,3	18,88	5 täg. Periode. Gewichts-
V. „ „ „	13,7	17,4	zunahme.
VI. „ „ „	13,8	16,4	4 täg. Periode. „
VII. „ „ „	13,5	18,8	
	13,5	16,3	2 täg. Periode. „

Dieser Stoffwechselversuch am uran-nephritischen Hund bestätigt die v. Noorden'sche Lehre vom Stoffwechsel des Nephritikers. Es giebt für die Elimination von H_2O, N, NaCl, P_2O_5 bei Nephritis keine bestimmten Gesetze; die einzelnen Componenten sind in weitem Maasse von einander unabhängig, trotzdem sie zum Theil (H_2O, N, NaCl) an ein und derselben Stelle ausgeschieden werden. Sie können sich bis zu einem gewissen Grad parallel verhalten, aber ebenso gut auch entgegengesetzt; oft ist der Ausscheidungstypus in den einzelnen Perioden so unregelmässig, dass sich überhaupt keine Beziehung constatiren lässt.

Der NaCl-Gehalt des Kothes zeigte nur minimale Schwankungen.

Eine vicariirende Ausscheidung der Phosphate durch den Koth findet nicht statt; hingegen konnte, analog der Beobachtung von Mohr für die Chloride, bei einsetzender Ausschwemmung der P_2O_5 im Urin ein nicht unbeträchtliches Ansteigen derselben im Koth constatirt werden.

Bei dem in der vierten Krankheitswoche gemachten Anpassungsversuch an vermehrte Wasserzufuhr erfolgte prompte Reaction, doch ohne dass es dabei zu vermehrter Elimination harnfähiger Substanzen gekommen wäre.

Digitized by Google

XXXV.

Aus dem Laboratorium der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Ueber Immunisirungs- und Behandlungsversuche bei Trypanosomenkrankheiten.

Zusammenfassender Bericht

von

Dr. **Hans Weber,**
Marinestabsarzt im Reichsmarineamt.

Seitdem im Beginne dieses Jahrhunderts die Bedeutung der Trypanosomen, der Erreger mörderischer Viehseuchen, auch für die menschliche Pathologie erkannt ist, hat sich eine internationale Forschung, unter besonderer Betheiligung von Aerzten der in Afrika colonial interessirten Staaten, mit erneutem Eifer bemüht, das Wesen der durch diese Protozoen ausgelösten Krankheitszustände aufzuklären und Mittel zu ihrer Bekämpfung zu finden.

Die Fülle aufgewendeter Arbeit hat manches werthvolle Ergebniss gezeitigt, doch bleiben viele Fragen ungelöst, nicht zum wenigsten auf dem als Endziel jeder ärztlichen Forschung vorschwebenden Gebiet der Krankheitsverhütung und Heilung. Eine allen Anforderungen genügende, practisch durchführbare Schutzimpfung ist bisher nicht gefunden. Ebenso fehlt noch das ideale Heilmittel für die ausgebrochene Krankheit.

Allerdings haben die von R. Koch (1, 2) bei einer grossen Zahl an menschlicher Trypanosomiasis Leidender gewonnenen Erfahrungen, die während der Niederschrift dieser Arbeit veröffentlicht wurden, gezeigt, dass wir in dem von Thomas (3) in die Trypanosenbehandlung eingeführten m-Arsensäureanilid (Atoxyl) ein practisch bequem anwendbares Mittel von hervorragender Wirkung besitzen. Diese Arsenverbindung verdient danach die Gleichstellung mit dem Chinin bei Malaria, dem Quecksilber bei Lues und der Salicylsäure beim acuten Gelenkrheumatismus, die Ehrlich (4) dem Trypanroth in gewisser Beziehung zuerkannt hat, wohl in weiterem Umfange als dieses, für das sie nur sehr eingeschränkt (s. später) gelten kann.

Aber auch für das Atoxyl ist bisher keineswegs erwiesen, ja nicht einmal sehr wahrscheinlich, dass es wirkliche Dauerheilungen bei Menschen

Digitized by Google

und grossen Thieren bewirkt, und es können deshalb die Acten in der Heilmittelfrage noch nicht geschlossen werden.

Gerade im Hinblick auf die unerlässliche weitere Arbeit auf prophylaktischem und therapeutischem Gebiet erscheint es aber von mehr als geschichtlichem Werthe, den bisher beschrittenen Wegen nachzugehen und aus den weit verstreuten Literaturangaben das zusammenzustellen, was für neue Versuche mit einiger Aussicht auf Erfolg als Grundlage dienen kann.

Die Anregung zu dieser Arbeit bot eine mir von Sr. Exz. dem Generalstabsarzte der Marine Herrn Dr. Schmidt ertheilte dienstliche Aufgabe. Zu ihrer Veröffentlichung veranlasste mich die Erwägung, dass eine Zusammenfassung der ausgedehnten und z. Th. nicht ganz leicht erhältlichen Literatur solchen, die auf diesem Gebiete arbeiten wollen, den Ueberblick erleichtern könnte.

Soweit im folgenden eigene Versuche mit angeführt sind, wurden sie vom März 1906 bis zum Februar 1907 im Laboratorium der Hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin ausgeführt. Sie erfreuten sich des stetigen Interesses und der Förderung des Leiters dieser Anstalt, Geh. Med.-Rathes Professors Dr. Brieger.

Im Nachstehenden sind nur die Trypanosen im engeren Sinne in den Kreis der Betrachtung gezogen, d. h. im wesentlichen die als Nagana (Tsetse), Surra, Mal de Caderas und Dourine bezeichneten Viehseuchen und die menschliche Trypanosomiasis, während die Kála-ázar wegen der noch bestehenden Zweifel über die Trypanosomennatur ihres Erregers, zumal ihre Behandlung bisher nichts Besonderes bietet, unberücksichtigt gelassen ist.

Immunisirungs- und serotherapeutische Versuche.

Active Immunisirung.

Die Erfahrungsthatsache, dass einzelne Säugethierarten gegen Trypanosomeninfectionen, die für andere ausnahmslos tödtlich sind, eine relative natürliche Widerstandsfähigkeit besitzen und durch das Ueberstehen der Krankheit gegen Neuansteckung geschützt sind, giebt die Grundlage für Versuche künstlicher activer Immunisirung, deren Methoden theilweise den bei bakteriellen Infectionskrankheiten erprobten nachgebildet sind.

Verwendung abgeschwächten Krankheitsstoffes.

Nach dem zur Pocken- und Tollwuthschutzimpfung mit Erfolg verwendeten Princip der Umzüchtung und Abschwächung des Krankheitsstoffes durch Thierpassage, auf Grund der Erfahrung, dass die Virulenz einzelner Trypanosomenstämme ausserordentlich veränderlich sein kann, hat R. Koch (5) 1897 in Ostafrika Rinder gegen Tsetse (Nagana) zu immunisiren versucht.

Er verimpfte reichlich Trypanosomen enthaltendes defibrinirtes Blut von einem Ochsen subcutan auf eine Ratte, von dieser auf einen Hund und dann zurück auf 2 Rinder der ostafrikanischen Zeburasse. Diese

Digitized by Google

ertrugen das virulente Tsetseblut, ohne sichtlich zu erkranken, obgleich vorübergehend Trypanosomen in ihrem Blut gefunden wurden, und damit die gelungene Infection bewiesen war. Es war also die beabsichtigte Abschwächung des Impfstoffes für sie erreicht worden. Die eingeimpften Parasiten waren nicht imstande, sich zu vermehren und Krankheitserscheinungen hervorzurufen. Die Rinder erwiesen sich aber auch als geschützt gegen weitere Ansteckung, da sie fast 5 Monate später mit je 5 ccm trypanosomenhaltigen Blutes von einem tsetsekranken Rinde geimpft wurden, ohne zu erkranken. Das eine konnte weiterhin nur etwa 7 Monate beobachtet werden, das andere aber blieb trotz wiederholter Nachimpfung mit grösseren Mengen virulenten Tsetseblutes durch etwa 6jährige Beobachtung gesund, war also zweifellos für künstliche Infection immun geworden.

Der Anregung Koch's folgend hat in grösserem Umfange Schilling (6—12) derartige Schutzimpfungen fortgesetzt. Diese wurden in erster Linie bei Rindern vorgenommen, und zwar stammte der — ursprünglich einem an Nagana natürlich erkrankten Pferde entnommene — Impfstoff aus Ratten- und Hundepassagen bis zur 31. hinauf. Es wurden 1 bis 10 ccm Bauchhöhlenflüssigkeit oder Blut vom Hunde subcutan oder auch intravenös übergeimpft, und die Impfung 1 bis 3 mal innerhalb eines Monats wiederholt. Die Beurtheilung der Impfergebnisse wurde nicht unerheblich dadurch erschwert, dass eine Anzahl von Rindern fiel, ohne dass die Todesursache sicher festzustellen war, doch kann folgendes als erwiesen gelten:

1. Die Infection mit dem abgeschwächten Impfstoff kann ohne sichtbare Krankheitszeichen ablaufen und ganz ausheilen oder doch wenigstens so latent werden, dass selbst grosse Mengen (10 ccm) Blut für hochempfängliche Thiere nicht mehr infectiös sind.

2. So vorbehandelte Rinder sind gegen künstliche Infection mit voll virulenten Trypanosomen widerstandsfähig.

3. Auch gegen die natürliche Ansteckung durch den Stich der Tsetsefliege scheint die Vorbehandlung in einem Theile der Fälle zu schützen, da das Blut von geimpften Rindern, die in gefährlicher Gegend „sicher mehr als einmal“ solchen Stichen ausgesetzt waren, nach geraumer Zeit trypanosomenfrei gefunden wurde.

Ohne Erfolg bemühte sich Schilling einen analogen Impfstoff für Pferde zu finden. Passagen durch die stark naganaempfänglichen Haussaesel lieferten kein brauchbares Ergebniss, ebensowenig Ratte-, Hund- und Rinderpassagen. Nur bei einem Esel (brauner Tirolerschlag), der mit Blut einer dritten Gänsepassage geimpft war, konnte eine im Verhältniss zu einem Controllthier etwas vermehrte Widerstandsfähigkeit gegen spätere Infection mit Trypanosomen aus einer Hundepassage erzielt werden.

Bessere Erfolge hatte Martini (13), der in gleicher Richtung die eingehendsten Versuche anstellte. Er gewann aus einer langen Passage (104. bzw. 136.) durch weisse Mäuse, ausgehend von seinem für Equiden hochvirulenten Tsetsestamm „Togohengst“, einen Impfstoff, der bei 2 jungen Eseln zwar vorübergehend Krankheitserscheinungen auslöste, je-

Digitized by Google

doch soweit abgeschwächt war, dass die Thiere noch nach 16 bzw. 13 Monaten gesund erschienen. Auch die 112. Passage durch graue Mäuse hatte bei einem Esel die ausserordentliche Verlängerung des Lebens auf 275 Tage ergeben, während sonst der Zeitraum zwischen Infection und Tod bei dauernder Pferd-Eselpassage für Esel zwischen 34 und 140 Tagen geschwankt hatte. Die beiden erstgenannten vorbehandelten Esel wurden nun zur Immunitätsprüfung etwa 4 Monate nach dem letzten Trypanosomenbefunde in ihrem Blute mit 0,1 ccm des sonst für Esel stets tödtlichen Impfstoffes der Pferdeeselpassage unter die Haut geimpft. Sie erkrankten zwar danach, erholten sich aber wieder und waren nach 6 bzw. 8 Monaten noch munter, während 2 nicht vorbehandelte Controllesel in 96 und 54 Tagen an typischer Tsetse zu Grunde gingen. Es war also ohne Zweifel eine gewisse Immunität erreicht worden.

Gegen die Koch-Schilling'schen Schutzimpfungserfolge sind nun von Laveran und Mesnil (14—16) einige Einwände erhoben worden, deren wesentlichster der ist, dass gerade bei Rindern die Nagana (ebenso auch die Surra) spontan heilen und Immunität hinterlassen kann — auf Mauritius betrug z. B. die Mortalität der Rinder nur 50 v. H. gegen 100 v. H. bei Equiden —, es könnte sich also in den Fällen Koch's und Schilling's um zufällige, an sich von der Verwendung abgeschwächten Impfstoffes unabhängige, Spontanheilungen handeln.

Meines Erachtens spricht gegen diese Annahme das Verhalten der Controlltiere in den Schilling'schen Versuchen, das wohl kaum allein durch Zufall bedingt sein kann, und noch mehr — wie übrigens Laveran auch selbst zugiebt (16) — der Erfolg Martini's bei Eseln. Hier trat unter einwandfreier Beobachtung der deutlichste Gegensatz zwischen den vorbehandelten und den Controllthieren hervor.

Der thatsächliche Grund gegen die practische Verwerthbarkeit seiner Methode ist vielmehr sehr bald schon von Koch selbst erkannt und weiter durch Martini (13) klargelegt worden. Er liegt darin, dass die geimpften Thiere häufig nicht parasitenfrei werden, sondern latent inficirt bleiben. Koch (17) konnte das von ihm immunisirte Rind 1903 — also nach etwa 6 Jahren — wieder untersuchen und fand dessen Blut bei Verimpfung auf einen Hund noch infectiös.

Auch Schilling (9 u. 11, S. 320) wies nach 11 Monaten bei etwa 50 v. H. seiner daraufhin untersuchten immunisirten Rinder Trypanosomen durch Blutübertragung auf Hunde nach.

Ebenso kann Martini's (13) „Togostute" als Beispiel eines solchen anscheinend gesunden Parasitenträgers dienen.

Die Gefahr, die von diesen latent inficirten Thieren ausgeht, liegt auf der Hand. Sie bleiben eine unerschöpfliche Ansteckungsquelle für andere Thiere, wobei die in ihnen vegetirenden Trypanosomen, wenn sie von abgeschwächter Virulenz sind, auch unter natürlichen Bedingungen die von Martini u. a. immer wieder bestätigte Virulenzsteigerung durch Fortzüchtung in derselben Thierart sehr wohl erfahren können.

Ziemann (18, 19) kommt für Kamerun zu einer etwas abweichenden Auffassung. Er meint, bei einer so starken Verbreitung der Tsetse, dass das Vieh bis zu 50 v. H. schon bei mikroskopischer Blutunter-

Digitized by Google

suchung inficirt gefunden wird, ist der Zuwachs an Infectionsmaterial durch künstlich geimpfte Thiere verhältnissmässig nur gering anzuschlagen. Wohl aber gewinnen Thiere, die eine leichte Tsetseinfection überstanden haben, wenn auch nicht immer Immunität, so doch eine vermehrte Widerstandsfähigkeit gegen Neuansteckungen. Das geht aus der Beobachtung hervor, dass jüngere Thiere mehr und schwerer erkranken als ältere.

Darauf gründet er sein Schutzimpfungsverfahren, bei dem analog seinen Versuchen beim Blutharnen der Rinder in Oldenburg junge Thiere 8—10 Tage nach der Geburt mit genau bestimmten Mengen Blut von chronisch inficirten älteren geimpft werden, um so durch eine leichte controllirbare Infection Widerstandsfähigkeit für ihr ferneres Dasein zu erwerben. Die an Sauglämmern von Ziegen und Schafen angestellten Versuche hatten zunächst widersprechende Ergebnisse, die besser wurden, als anstatt einmaliger Anwendung reichlicheren und virulenteren Impfstoffes wiederholt kleine Mengen schwach virulenten Blutes unter vorsichtiger Steigerung verimpft wurden.

Soweit ich sehe, sind die Versuche nach Zahl und Thierart noch zu beschränkt, um eine sichere Beurtheilung zuzulassen. Die Methode wird jedenfalls obiger Voraussetzung entsprechend nur dort angebracht sein, wo eine so hochgradige Trypanosomenverseuchung besteht, wie Ziemann sie festgestellt hat.

Die Gewinnung abgeschwächten lebenden Trypanosomenimpfstoffes zur activen Immunisirung ist ferner durch Temperatureinwirkung versucht worden.

Gegen höhere Temperaturen sind Trypanosomen recht empfindlich. Versuche darüber hat mit den Naganaerregern u. a. Jakimoff (20) angestellt. Schon bei 41° werden sie innerhalb einer Stunde unbeweglich und verändern ihre Form. Bei 45° sterben sie in 5 Minuten ab. Auch bei Zimmerwärme und im Eisschrank sahen Laveran und Mesnil (15, S. 176) Naganablut ziemlich schnell seine Virulenz verlieren. Die Trypanosomen büssten innerhalb 24 Stunden zum grössten Theil oder sämmtlich ihre Beweglichkeit ein.

Die genannten Forscher verimpften nun solches Blut, das längere Zeit im Eisschranke oder bei Laboratoriumstemperatur oder durch 1 Stunde bei 41° im Brutschrank gehalten war. Die Infectionen mit so abgeschwächtem Impfstoffe unterschieden sich jedoch nur durch eine mehr oder weniger verlängerte Incubationszeit, ohne von ihrer Schwere etwas zu verlieren. Die Wirkung ist nur die, dass eine Anzahl von Trypanosomen zu Grunde geht oder wenigstens die Vermehrungsfähigkeit verliert, die überdauernden aber durch Weitertheilung den Körper bald mit vollvirulenten Parasiten überschwemmen.

Auch chemische Zusätze (1 v. H. Toluidinblau) zum Naganablut liessen in der Regel keine andere Wirkung erzielen. Nur 2 Ausnahmen werden berichtet: Bei einer Maus erschienen die Trypanosomen am 8. Tage nach der Infection, und die Krankheit verlief ganz ungewöhnlich schleppend. — Eine Ratte zeigte am 5. Tage Parasiten im Blute, die

Digitized by Google

im Laufe von 3—4 Tagen endgültig verschwanden. Immun war das Thier jedoch nicht geworden.

Ergebnisslose Versuche, die Trypanosomen des Mal de Caderas durch Formalin und durch Wärme für Immunisirungszwecke abzuschwächen, erwähnt andeutungsweise Voges (21).

Ebenso hat Trypanosomenzüchtung auf künstlichen Nährböden, die zuerst Mc. Neal und Novy (22) gelungen und seitdem von verschiedenen Seiten bestätigt ist, die an sie geknüpften Hoffnungen für die Immunisirung nicht erfüllt.

Laveran und Mesnil (15, S. 176) machten Naganaculturen, die sich bei 25° entwickelt hatten, dadurch avirulent, dass sie sie für 48 Stunden auf 34° brachten. Mäuse, die mehrere Einspritzungen solcher Kulturparasiten erhalten hatten, zeigten sich gegen die Infection mit virulentem Impfstoff fast ebenso empfindlich wie die Controllen.

Verwendung abgetödteter Trypanosomen.

Schon Kanthack, Durham und Blandford (23) hatten vergebens versucht, mit dem Blute von Naganathieren, in dem die Trypanosomen durch Erwärmung oder Aufbewahrung während einer Woche und länger abgetödtet waren, Schutzwirkung zu erzielen.

Schilling (6, S. 524) spritzte einem Pferde trypanosomenhaltige Peritonealflüssigkeit vom Naganahunde, die 1 Stunde lang bei 50° gehalten war und dann 24 Stunden gestanden hatte, unter die Haut. Diese Einspritzung wurde dreimal innerhalb 4 Wochen in der Gesammtmenge von 196 ccm gemacht. Das Serum des so vorbehandelten Thieres zeigte bei der 32 Tage später vorgenommenen Prüfung keine trypanosomenschädigende Wirkung, dagegen blieb das Pferd trotz der Gelegenheit zu natürlicher Infection gesund. Der Beweis für die thatsächliche Immunität des Thieres ist jedoch nicht erbracht, weil künstliche Ansteckung mit virulentem Krankheitsstoffe unterblieben ist. Das Verfahren scheint auch nicht befriedigt zu haben, denn Schilling sagt später an anderer Stelle (12, S. 160), dass Immunisirungsversuche mit bei 45—48° abgetödteten Trypanosomen im Hundeperitonealexsudat „keine constanten Resultate“ ergeben hätten.

Stark trypanosomenhaltiges Blut, das durch Temperatureinwirkungen oder chemische Zusätze avirulent gemacht war, zeigte sich in Versuchen Laveran's und Mesnil's (15, S. 177—178) bei Nagana, und in solchen von Voges (21, S. 366) beim Mal de Caderas, unbrauchbar für die Immunisirung.

Ganz neuerdings haben Uhlenhuth, Gross und Bickel (24) auch mit abgetödteten Dourinetrypanosomen Immunisirungsversuche bei Ratten und Kaninchen gemacht. Sie verwendeten reichlich Parasiten zeigendes Blut von Dourineratten, das bei Zimmertemperatur durch 24 Stunden an Petrischalen angetrocknet war. Es wurde mit physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und in Mengen von 3 ccm dreimal mit 6tägigen Zwischenräumen den Thieren unter die Haut gespritzt. Die 8 Tage nach der letzten Einspritzung inficirten Thiere waren nicht

Digitized by Google

immun, sondern gingen genau so wie die Controllen an Dourine zu Grunde.

Ebenso erfolglos benutzte Mayer (25) Aufschwemmungen aus Nagana-Hundeblut rein abcentrifugirter Trypanosomen, die durch viertelstündiges Erwärmen auf 58° abgetödtet waren. Sie wurden in Mengen von 1,5—2,5 ccm Ratten subcutan 2 Mal in 8tägigem Abstande eingespritzt, lösten aber weder bei den Thieren eine Reaction aus, noch verliehen sie ihrem Serum antiparasitäre Eigenschaften, noch beeinflussten sie irgendwie die 17 Tage später vorgenommene Infection mit virulentem Impfstoff.

Auch Thomas und Breinl (26) haben abcentrifugirte, durch Wärme oder Kälte getödtete Trypanosomen ohne irgendwelche Wirkung auf Thiere verimpft.

Schutzimpfung mit Organextracten

von an Nagana erkrankten Thieren ist von Kanthack, Durham und Blandford (23) gegen diese Trypanose ohne jeden Erfolg versucht worden. Ebensowenig konnten Thomas und Breinl (26), die das Gleiche auch bei anderen Trypanosen — u. a. mit Organextracten von Schlafkranken gegen Trypanosoma gambiense-Infection — versuchten, eine Schutzwirkung erzielen.

Gegen Dourine haben Uhlenhuth, Gross und Bickel (24) mit Extract aus der Milz von Ratten, die an dieser Krankheit gestorben, und in dem lebende Parasiten nicht mehr nachzuweisen waren, zu immunisiren versucht, ebenso mit auf 50° erwärmtem Milzextract von frisch getödteten inficirten Ratten. Eine deutliche Schutzwirkung war nicht erkennbar.

Diese durchweg negativen Ergebnisse fand ich bestätigt bei einer Anzahl von Ratten, die ich mit Leber-, Milz- und Knochenmarkextract von stark mit Tetse[1]) inficirten Ratten in steigenden Mengen von 1 bis 5 ccm subcutan vorbehandelte. Die Einspritzungen wurden in Zwischenräumen von einigen Tagen gemacht und betrugen 2 bis 8. Die Thiere zeigten keine Reactionserscheinungen und verhielten sich bei der späteren Infection genau so wie die Controllthiere.

Verwendung von Filtraten, Extracten aus Trypanosomen usw.

Pukalfiltrate aus Naganatrypanosomen, die aus Hundeblut rein abcentrifugirt, in isotonischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und 2 Mal 24 Stunden bei 37° gehalten waren, hat Mayer (25) zur Schutzimpfung angewendet. 2 Mäuse, die je 1 ccm dieses Filtrates subcutan bezw. intraperitoneal erhalten hatten, zeigten keine Reactionserscheinungen und waren gegen die 6 bezw. 8 Tage später vorgenommene Infection in keiner Weise gefestigt.

Nach dem von Brieger für Bakterien (Cholera und Typhus) angegebenen Verfahren der **Ausschüttelung mit destillirtem Wasser** bei

1) Den Trypanosomenstamm verdanke ich dem Hamburger Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten.

Digitized by Google

Zimmertemperatur habe ich auf seine Veranlassung in entsprechender Weise versucht, aus Trypanosomen Substanzen zu gewinnen, die im Thierkörper antiparasitäre Körper erzeugen könnten.

Es wurden Tsetsetrypanosomen aus dem Blute eines stark inficirten Hundes nach dem Verfahren von Mayer möglichst rein gewonnen und im Schüttelapparat mit destillirtem Wasser 24—48 Stunden geschüttelt. Nach Erwärmung auf 50° durch 10 Minuten zur Abtödtung etwaiger überlebender Parasiten und nach dem Absetzenlassen wurde die überstehende Flüssigkeit 8 Ratten von 150—200 g in Mengen, die von 1 auf 3 ccm stiegen, und in 2—3 tägigen Pausen unter die Haut gespritzt. Die Einspritzungen erstreckten sich über 7 Tage und betrugen insgesammt 5—7 ccm für das Thier. Oertliche oder allgemeine Reactionserscheinungen wurden nicht beobachtet.

2 der Ratten wurden nun am 7. Tage nach der letzten Einspritzung mit einer starken Trypanosomenaufschwemmung in Kochsalzlösung inficirt. Leider fiel eine von ihnen für die Beobachtung aus, weil sie schon 2 Tage später einer Lungenentzündung erlag. Die andere blieb dauernd frei von Trypanosomen, während diese bei der Controllratte wie gewöhnlich auftraten und in der üblichen Zeit den Tod herbeiführten. Es schien danach in der That eine Immunität erzielt worden zu sein. Zur Feststellung, ob diese noch andauere, wurde die Ratte am 16. Tage nach der ersten Infection von neuem inficirt und zeigte sich nun nicht mehr geschützt, da die Parasiten am 4. Tage im Blute erschienen und sich wie gewöhnlich vermehrten.

2 weitere der vorbehandelten Ratten wurden am 14. Tage nach der letzten Einspritzung von Schüttelextract inficirt. Sie erlagen dieser Infection nur einen Tag später als die Controlle, waren also nicht mehr deutlich geschützt. Dasselbe war, wie zu erwarten, bei den übrigen 4 Ratten der Fall, die 3 Wochen nach der letzten Einspritzung inficirt wurden und sich ganz wie die Controlle verhielten.

Natürlich lassen sich aus der vereinzelten Beobachtung bei der zuersterwähnten Ratte weitergehende Schlüsse nicht ziehen. — Zu einer Wiederholung des Versuches bin ich bisher nicht gekommen. — Aber selbst wenn man annimmt, dass durch das Schüttelextract thatsächlich Immunität erzielt wird, so wäre diese wegen ihrer kurzen Dauer practisch doch ohne Bedeutung.

Schliesslich sind hier noch die von verschiedenen Seiten angestellten Versuche zu erwähnen, mit **Blut trypanosomeninficirter Thiere**, das durch Filtration von den Parasiten befreit war, Schutzwirkung zu erreichen. Das ist bei Nagana von Kanthack, Durham und Blandford (23), bei Surra von Lingard (27 S. 61[1]) und anscheinend auch bei anderen Trypanosen von Thomas und Breinl (26) geschehen, doch sind alle diese Versuche ohne oder von sehr geringem Erfolge gewesen.

Rückblickend sehen wir, dass alle Verfahren zur künstlichen activen Immunisirung mehr oder minder versagt haben. Die Mehrzahl der Versuche ist völlig ergebnisslos verlaufen. Die Koch'sche Methode hat

1) Vgl. auch Bruce (78).

Digitized by Google

sich als die verhältnissmässig wirksamste erwiesen, sie hinterlässt aber, wie bereits erwähnt, in der Regel keine wahre Immunität, sondern eine latente Infection. Es drängt sich da die Frage auf: Giebt es überhaupt eine wahre Immunität nach Protozoeninfectionen? Sie lässt sich für Trypanosomen aus den bisherigen Beobachtungen nicht ohne Weiteres bejahen.

Dass Thiere, die eine Trypanosomeninfection überstanden haben und für Neuansteckung unempfänglich sind, zum mindesten **häufig** chronisch latent inficirt bleiben, geht aus den erwähnten Beobachtungen Koch's, Schilling's, Martini's, Ziemann's unzweifelhaft hervor, dazu kommen die Feststellungen bei dem grossen Wild in Africa [Koch (17)]. In allen diesen Fällen genügte schon die Blutüberimpfung auf empfängliche Thiere, um die Infectiosität su beweisen. Wir wissen aber aus den neuesten Untersuchungen Kopke's (28), Uhlenhuth's (24) u. a., denen ich eigene hinzufügen kann, dass die Körpersäfte (Blut, Lymphdrüsensaft, Lumbalflüssigkeit) auch bei Uebertragung grösserer Mengen parasitenfrei sein können, und trotzdem in einzelnen Organen noch lebensfähige Trypanosomen vorhanden sind. Danach ist anzunehmen, dass solche latenten Infectionen wahrscheinlich noch häufiger sind, als man bisher vermuthete. Von ganz besonderem Interesse ist die von Kleine und Möllers (29) beobachtete Thatsache, dass die Trypanosomen sich sogar auch in Thieren halten können, deren Serum specifisch antiparasitäre Stoffe enthält. Es handelt sich hier, wie Rössle (30), der Gleiches bei seinen Immunisirungsversuchen gegen Infusorien fand, es bezeichnet, um eine erworbene active Immunität der Protozoen.

Ferner gewinnt die Auffassung, dass das Fortbestehen latenter Infection eine gewöhnliche Begleiterscheinung der Immunität nach Trypanosen ist, auch aus dem Vergleiche mit anderen Protozoeninfectionen eine Stütze. So hinterlässt nach den Untersuchungen Ziemann's (31), A. Plehn's (32), Kohlbrugge's (33), Steuber's (34, 35), denen sich Laveran (16) anschliesst, auch die Malaria recht oft keine wahre Immunität, sondern es findet sich bei den als immun angesehenen erwachsenen Eingeborenen in tropischen Malariagegenden nicht selten ein Zustand latenter Infection. Ebenso behalten beim Texas- und Küstenfieber und bei anderen Piroplasmosen die geheilten Thiere durch lange Zeit Parasiten im Blute.

Die vorstehender Betrachtung zu Grunde gelegten Beobachtungen beziehen sich fast nur auf thierpathogene Trypanosomen, es mag deshalb als für uns von besonderem Interesse hinzugefügt werden, dass für das menschenpathogene Trypanosoma gambiense diese Verhältnisse eher noch ungünstiger liegen.

Laveran (36) berichtet zwar in Bestätigung einer Mittheilung Nabarro's (37), dass ein junger Macacus, der eine Infection mit Tr. gambiense überstanden hatte, sich gegen eine zweite mit dem identischen Tr. ugandense gefestigt zeigte, doch ist nichts darüber gesagt, ob der Affe auch durch Uebertragungsversuche als völlig trypanosomenfrei befunden wurde.

Thomas und Linton (38) kommen zu dem Schlusse, dass es keine

Digitized by Google

erworbene Immunität gegen das menschliche Trypanosoma zu geben scheine, und auch Laveran (16) selbst spricht sich später unter Anführung der Beobachtungen Dutton's, Todd's und Christy's (39), die oft Neuinfectionen bei einmal durchgekommenen Versuchsthieren sahen, dahin aus, dass die Tr. gambiense-Infection von allen pathogenen Trypanosen am wenigsten Immunität hinterlasse.

Angeborene Immunität findet sich bei den Nachkommen mit pathogenen Trypanosomen inficirter Thiere nach übereinstimmenden Angaben verschiedener Beobachter [Kanthack, Durham und Blandford (23), Schilling (10, S. 526), Thomas und Linton (38), Markl (40) u. a.] nicht.

Hat es danach fast den Anschein, als sei die fortbestehende latente Infection ein unerlässlicher Umstand für die erworbene Unempfänglichkeit gegenüber der Neuinfection, so ist auf der anderen Seite doch auch ein Geschütztsein beobachtet worden unter Verhältnissen, die diesen Umstand ausschliessen. Es handelt sich dabei — wie ich vorgreifend erwähnen muss — um die Immunität von Thieren, die durch chemische Mittel von ihren Trypanosomen befreit sind.

Ehrlich und Shiga (41) haben zuerst gefunden, dass mit den Trypanosomen des Mal de Caderas inficirte Mäuse, deren Parasiten durch Einspritzungen von Trypanroth beseitigt waren, bei Neuinfection nicht mehr erkrankten. Diese Immunität dauerte 20—30 Tage an und war nach Annahme der Autoren ausgelöst durch die vom Farbstoff abgetödteten Trypanosomen, die die Bildung von Immunsubstanzen veranlassten.

Diese Beobachtung fand Franke (42) in einer grossen Versuchsreihe bestätigt. Er wies auch das Specifische dieser Immunität nach, wie dies früher schon Halberstädter (43) gelungen war. Wendelstadt (44) konnte bei einem Affen (Macacus rhesus), der durch combinirte Brillantgrünarsenikbehandlung von der Nagana geheilt war, Immunität feststellen.

Auch R. Koch (2) hat bei atoxylbehandelten Schlafkranken den Eindruck gewonnen, dass durch die Resorption der abgetödteten Trypanosomen eine gewisse Immunität erzeugt wird, die eine Wiedervermehrung etwa überlebender Parasiten zurückhält. Daraus erklärt er auch die Beobachtung, dass in mehreren solchen Fällen die Trypanosomen von selbst wieder verschwanden, was er bei unbehandelten Kranken nicht sah.

Immerhin ist die so erworbene Immunität nur kurzdauernd. Nach dem jetzigen Stande unseres Wissens wird man deshalb auf die active Immunisirung gegen die Trypanosomiasis keine grossen Hoffnungen setzen dürfen.

Eine gewisse Aussicht eröffnet die Beobachtung Franke's (42), dass einmal geheilte Thiere nach Neuinfection leichter von den Trypanosomen durch Chemicalien wieder zu befreien sind; er meint deshalb, dass es vielleicht gelingen könnte, bei Thieren, die durch das Koch'sche Verfahren relativ immunisirt sind, den Parasitenrest durch chemische Mittel zu beseitigen.

Digitized by Google

Passive Immunisirung und Serumbehandlung.

Der Nachweis, dass sich im Laufe der Krankheit specifische Antikörper im Serum finden, ist für verschiedene Trypanosomeninfectionen erbracht worden.

Für die Nagana stellte Schilling (6, S. 315, 7, S. 452, 10, S. 527) fest, dass sich bei Rindern, die nach der Koch'schen Methode activ immunisirt wurden, besonders bei Wiederholung der Impfungen mit ansteigenden Mengen, parasiticide Stoffe im Blute zeigten. So vermochte das Blutserum von 5 Rindern 35 bezw. 50 Tage nach der ersten und 21 bezw. 36 Tage nach der letzten Impfung Naganatrypanosomen in 20 bis 25 Minuten abzutödten. Das Serum eines zweimal mit Naganablut vom Pferde vorbehandelten jungen Stieres hatte diese Wirkung in 21 bis 30 Minuten, wobei eine der Agglutination ähnliche Erscheinung auftrat. Eine nennenswerthe Steigerung der antiparasitären Wirkung des Serums durch weitere Impfungen gelang in diesem Falle nicht. Es zeigte sich überhaupt, dass unabhängig von der Menge des Impfstoffes, der Häufigkeit und Zeitabstände der Impfungen individuelle Unterschiede der Thiere eine grosse Rolle spielten. In mehreren Fällen traten antiparasitäre Stoffe im Serum nur in schwacher Andeutung auf oder blieben ganz aus.

Laveran und Mesnil (15) sahen bei Thieren (1 Ziege, 2 Hammel), die Nagana überstanden hatten, selbst nach dem Versuche des Hochtreibens durch wiederholte Einspritzungen virulenten Blutes, nur ganz geringe trypanosomenschädigende Eigenschaften des Serums.

Sehr bemerkenswerthe Erfolge erzielte Martini (13). Er impfte zwei 5 Monate alte Kälber nach dem Koch'schen Verfahren mit Tsetseblut, das ursprünglich aus einer Pferde-Eselpassage seines hochvirulenten Stammes „Togohengst" herrührte, und zwar in steigenden Mengen von 1 bis zu 200 bezw. 450 ccm hinauf. Die Thiere reagirten mit Temperatursteigerungen, vertrugen sonst aber die Impfungen recht gut und nahmen an Gewicht zu. Nach einigen Monaten zeigte das Serum der Kälber eine ganz ausgesprochene specifische Schutzwirkung. Getrocknetes Serum wirkte nach Wiederauflösung in Wasser ebenso wie flüssiges. Dem Normalserum fehlte im Gegensatz dazu jegliche schützende Eigenschaft.

Die gleichen Schutzstoffe traten ferner auch bei anderen Kälbern auf, die ohne Vorbehandlung sofort mit Trypanosomen der Pferde-Eselpassage geimpft worden waren. Ebenso liess sich am Serum dreier Esel, die mit dem für sie abgeschwächten Passagevirus weisser und grauer Mäuse vorbehandelt waren, nach etwa 2, 3 und 5 Monaten eine specifische Schutzwirkung erkennen.

Ich möchte hier einschalten, dass ich auf andere Weise versucht habe, den Nachweis specifischer Antikörper im Serum von Naganathieren bezw. von Antigenen in ihren Organen zu führen, nämlich durch Verwendung der von Neisser, Sachs (45) u. a. beobachteten Complementablenkung unter Zuhülfenahme eines hämolytischen Systems. Veranlasst wurde dieser Versuch durch die interessanten

Digitized by Google

Untersuchungen von Wassermann, Neisser und Bruck (46) bei Syphilis. Ihrer Versuchsanordnung bin ich gefolgt. Es wurden einerseits Blutserum von Kaninchen und von Ratten, die durch combinirte Farbstoff-Arsenbehandlung (s. unten) mehrere Wochen am Leben erhalten, zum Theil auch mit Organextracten von tsetsekranken Thieren vorbehandelt waren, verwendet, andererseits Extracte aus Leber, Milz und Knochenmark stark inficirter Ratten, die längere oder kürzere Zeit (je nachdem sie behandelt waren oder nicht) gelebt hatten. Einige dieser Versuche sind nun analog denen der genannten Autoren ausgefallen, d. h. anscheinend hemmte das Zusammentreffen von specifischem Serum und Organextract die Hämolyse. Als Beispiel dafür mag folgender Versuch dienen:

	Spec. Rattenserum bei 56° inactivirt	Spec. Rattenorganextrakt	Frisch. Meerschweinchenserum als Complement	Im Brutschrank bei 37°	Hämolytisch. Kaninchenserum inactivirt. Ambozeptor	Ziegenblutkörper 5 pCt.	Phys. Kochsalzlösung	Ergebniss nach 2 Std. im Brutschrank bei 37°
	0,1	0,5	0,1	1 Stde.	Dopp. lösende Menge = 0,005	1,0	auf 5 ccm	Sehr starke Hemmung.
	"	0,2	"	"	"	"	"	desgl.
	"	0,1	"	"	"	"	"	Starke Hemmung.
Controllen	"	—	"	"	"	"	"	Gelöst.
	—	0,5	"	"	"	"	"	Fast gelöst.
	—	0,2	"	"	"	"	"	desgl.
	—	0,1	"	"	"	"	"	Gelöst.
	—	—	"	"	"	"	"	desgl.
	—	—	—	—	"	"	"	Ungelöst.

Normales Rattenserum und normaler Organextract gaben weder miteinander, noch mit specifischem Organextract bzw. Serum eine Hemmung der Hämolyse.

Andere Versuche fielen aber gegentheilig aus: Die erwartete Behinderung der Blutlösung trat nicht ein, oder aber der Organextract allein genügte schon zu ihrer Hemmung. Der Grund dafür mag, wenigstens zum Theil, in technischen Fehlern liegen, die in mannigfachster Weise den Ausfall beeinflussen können, wie es Wassermann, Neisser, Bruck und Schucht (47) neuerdings in erschöpfender Darstellung klargelegt haben. Nach alledem muss ich mich eines Urtheils über die Anwendbarkeit der Methode für die Serodiagnostik der Trypanosen noch enthalten. Immerhin halte ich aber — abgesehen von dem theoretischen Interesse — die Fortsetzung der Versuche auch deshalb für erwünscht, weil wir zur Zeit ein brauchbares Verfahren für die Identificirung einzelner Trypanosomenarten noch nicht besitzen[1]).

Auch bei der Dourine ist das Auftreten von Schutzkörpern im kranken Thiere beobachtet. Lingard (48) sah die Trypanosomen dieses Leidens bei Zusatz von Blut oder der serös-blutigen Flüssigkeit aus den Hautplaques von dourinekranken Thieren unbeweglich werden und schliesslich körnig zerfallen.

1) Ich habe diese Versuche unter Betheiligung von Herrn Dr. Fuerstenberg jetzt wieder aufgenommen. Ueber unsere Ergebnisse werden wir seinerzeit berichten.

Digitized by Google

Schon früher hatte Rouget (49) schützende Wirkung des Serums schwer dourinekranker Kaninchen im Thierversuche festgestellt.

Beim Mal de Caderas konnten Laveran und Mesnil (15, S. 272) im Serum von Hammeln und einer Ziege nur schwache Schutzstoffe finden.

Endlich hat Thiroux (50) auch für die menschliche Trypanosomiasis die Bildung schützender Substanzen im Serum Schlafkranker durch Thierversuche nachgewiesen.

Versuche, solches specifisches Serum zu Schutz- und Heilzwecken zu verwenden, sind in grosser Zahl gemacht worden.

Bei Nagana haben Kanthack, Durham und Blandford (23) erfolglos mit Meerschweinchenserum und dem Blute von schwer naganakranken Kaninchen geborener Jungen eine Schutzwirkung zu erzielen versucht.

Schilling (7) fand, dass das Serum des oben erwähnten jungen Stieres weder schützte noch heilte.

Auch Laveran und Mesnil (15, S. 272) sahen nur geringe Incubationsverlängerung, wenn sie den Versuchsthieren Serum vorbehandelter Ziegen und Schafe 24 Stunden vor der Infection einspritzten.

Dagegen gelang es Martini (13), mit dem Serum seiner vorher erwähnten Kälber und Esel graue und weisse Mäuse, sowie junge Hunde gegen tödtlich virulente Infection mit Virus ihrer Passage,, der die Controllthiere in einigen Tagen erlagen, zu schützen. Diese Wirkung trat sowohl bei gleichzeitiger subcutaner Einspritzung eines Serum-Virusgemisches, wie auch bei um 24 Stunden späterer Verabfolgung des Serums ein.

Mit 2 der von Martini immunisirten Esel haben Kleine und Möllers (29) weitere Versuche angestellt. Sie suchten die specifische Schutzwirkung des Serums dieser Thiere durch intravenöse Einspritzungen zunächst von je 18 ccm defibrinirten, stark trypanosomenhaltigen Meerschweinchenblutes, und da dieses starken Collaps hervorrief, später von je 30 ccm einer Mischung von Eselserum und abgesetztem reichlich trypanosomenhaltigem Serum inficirter Ratten zu steigern. Nach der 2. Einspritzung schützte das Eselserum, in Menge von 0,5 ccm gleichzeitig oder 24 Stunden vorher subcutan gegeben, Mäuse gegen die Tsetseinfection, der die Controllen in 4—5 Tagen erlagen. 24 Stunden nach der Infection konnten nur wiederholte Serumgaben die Thiere retten, während eine Heilung der ausgebrochenen Krankheit nur gelang, wenn die Trypanosomen durch längere Meerschweinchenpassage für Mäuse abgeschwächt waren. Bei einem Hunde konnte nur vorübergehendes Verschwinden der Parasiten, und auch dieses nur im Anfange des Versuches erreicht werden. Von besonderem Interesse ist, dass dieses für Tsetse specifische Eselserum auch dem auf Mäuse überimpften Tr. gambiense gegenüber einen entwicklungshemmenden Einfluss hatte.

Während sich die bisher angeführten Versuche im wesentlichen auf das Laboratorium beschränken, hat Diesing (51) in Kamerun die passive Immunisirung gegen Tsetse an Rindern in grösserem Massstabe practisch verwendet.

Er ging von der Beobachtung aus, dass die aus Adamaua stammenden

Digitized by Google

Esel eine erhebliche natürliche Widerstandsfähigkeit gegen Tsetse haben und künstliche wie natürliche Ansteckung überstehen, und dass ferner das Serum solcher Esel, wenn sie eine mehrfache Infection durchgemacht und so auch gegen hochvirulenten Impfstoff unempfänglich geworden sind, die Krankheit künstlich inficirter Pferde und Rinder deutlich hemmt. Er behandelte deshalb 4 Adamauaesel durch 3 bis 6malige Impfung mit sehr virulentem Tsetse-, Hunde- und Pferdeblut vor und spritzte von ihrem Serum 152 Rindern 40—50 ccm ein. Diese Rinder wurden dann durch Tsetsegegenden transportirt und erlitten hierbei nur einen Verlust von 5 v. H. (wobei nicht einmal Tsetse als Todesursache festgestellt, in einzelnen Fällen sogar ausgeschlossen wurde) gegenüber 13 Controllthieren, von denen 10 (76,9 pCt.) zu Grunde gingen. Bei einer Kuh und ihrem Kalbe fanden sich später vereinzelte Trypanosomen, die Diesing daraus herleitet, dass diese Rinder noch Gelegenheit zur Ansteckung hatten, nachdem die etwa 14 Tage dauernde Schutzwirkung abgelaufen war.

Bei der Dourine gelang Rouget (49) die Immunisirung bzw. Heilung von 6 Mäusen mit dem Serum von schwer dourinekranken Kaninchen. Sie erhielten $^1/_3$ ccm subcutan. Bei allen übrigen so behandelten Thieren konnte er allerdings nur eine Lebensverlängerung um 7—18 Tage erreichen. Die Wirkung war dieselbe, ob das Serum mit dem Infectionsstoffe gemischt, oder ob beide getrennt eingespritzt wurden. Wurde das Serum 2—3 Tage nach der Infection verabreicht, so gelang es nur, das Leben um 3—7 Tage zu verlängern.

Die sonst noch gemachten Versuche passiver Immunisirung — bei Surra von Lingard (27), gegen Tr. gambiense von Thiroux (50), Balfour (52) u. a. — stehen nach Zahl und Ergebniss hinter den geschilderten zurück und bieten nichts Besonderes.

Neben dem Immunserum ist nun weiter auch Normalserum natürlich widerstandsfähiger Thiere zu Schutz- und Heilzwecken bei Trypanosomeninfection verwendet worden.

Laveran und Mesnil (53 u. 15, S. 167), machten die interessante Entdeckung, dass normales Menschenblutserum bei künstlicher Infection kleiner Thiere mit verschiedenen thierpathogenen Trypanosomen schützte und heilte, obwohl es in vitro keine parasiticiden Eigenschaften zeigte, wie auch Schilling (10, S. 534) bestätigt fand. Bei Nagana-inficirten Mäusen verschwanden nach subcutaner Einspritzung von 0,5—1,0 ccm Serum die Parasiten in 24—36 Stunden aus dem Blute und blieben bis zu 19 Tagen fort. Im allgemeinen war die Wirkung jedoch nur vorübergehend, während bei 4 Mäusen die Heilung durch 1—2 Einspritzungen erreicht wurde. Immun waren die geheilten Thiere nicht. Schilling (10) konnte bei einer Naganaratte durch 4 ccm menschlichen Blutserums eine Lebensverlängerung von 11 Tagen gegenüber der Controlle erzielen.

Bei Surra und Mal de Caderas wirkte normales Menschenserum etwa ebenso wie bei Nagana: 1 von 10 Mal de Caderas-Mäusen wurde geheilt. Lebensverlängerung konnte bis auf 113 Tage (gegen 6—8 der Controllthiere) erreicht werden. Auch das Tr. dimorphon, der Erreger

Digitized by Google

der Trypanosomiasis der Pferde in Gambia, wurde von dem Serum deutlich, wenn auch schwächer als die anderen Trypanosomenarten, beeinflusst. Die Parasiten verschwanden nach 36—48 Stunden aus dem Blute der Ratten und Mäuse. Bei Dourine fanden Rabinowitsch und Kempner (54) das Menschenserum wirksam. Dagegen versagte es gegenüber der Infection mit dem menschenpathogenen Tr. gambiense bei Ratten, ein Gegensatz, der sich leicht daraus erklärt, dass das Serum eben nur gegen solche Trypanosomenarten wirkt, gegen die der Mensch eine natürliche Resistenz besitzt.

Unter diesem Gesichtspunkt wird auch der Misserfolg, den Manson (55) bei der Behandlung einer an Trypanosomiasis leidenden Europäerin mit Pferdeserum hatte, verständlich, da diese Therapie von der unzutreffenden Annahme ausging, dass Pferde für das Tr. gambiense unempfänglich seien.

Allerdings fand Laveran (56) auch das Serum von Cynocephalen trotz ihrer natürlichen Widerstandsfähigkeit gegen das Tr. gambiense sehr wenig wirksam gegen dieses. Bei Ratten von 127 und 205 g blieben 0,5 g des getrockneten Serums wirkungslos. Bei einer Maus von 18 g brachten jedoch 0,2 g Serum die sehr zahlreichen Trypanosomen in 48 Stunden zum Verschwinden; das Blut blieb 3 Tage frei, dann kehrten die Parasiten in geringer Zahl wieder. Bei Surra, Nagana und Mal de Caderas wirkte das Cynocephalenserum etwas schwächer als das menschliche.

Es besteht nun keineswegs ein bestimmtes Verhältniss zwischen natürlicher Resistenz einer Thierart und parasiticider Wirkung ihres Serums gegen das betr. Trypanosoma. Es sind vielmehr die Sera einer grossen Reihe natürlich widerstandsfähiger Thiere in ihrer Wirkung bei verschiedenen Trypanosomen mit geringem oder gar keinem Erfolge geprüft worden [(Laveran und Mesnil (15), Rouget (49), Balfour (52), Thomas und Breinl (26) u. a.]

Ich kann dahin zusammenfassen, dass die Verwendung des Normalserums resistenter Thiere für die Trypanosomentherapie bisher keine über das theoretische Interesse hinausgehende Bedeutung gewonnen hat. Verhältnissmässig am wirksamsten hat sich menschliches Blutserum gegen die durch Trypanosomen hervorgerufenen Viehseuchen gezeigt, doch ist diese Wirkung — wie häufig genug betont worden ist — aus naheliegenden Gründen practisch nicht verwerthbar.

Auch mit Immunserum von vorbehandelten und kranken Thieren sind nur sehr bescheidene Heilerfolge zu erzielen.

Besser scheinen die Aussichten seiner Verwendung zur passiven Immunisirung zu sein, wie dies namentlich in dem der Praxis entstammenden Versuche Diesing's zu Tage tritt. Allerdings ist hier der Einwand, den Laveran gegen die Koch-Schilling'schen Impferfolge erhoben hat (vgl. S. 579) nicht ausser Betracht zu lassen, weil Diesing ausschliesslich Rinder verwendete, die Tsetse nicht selten auch unvorbehandelt überstehen. Es wäre von grossem Interesse, den Versuch mit Equiden wiederholt zu sehen. Gerade in den Colonien scheinen sich

Digitized by Google

für derartige Versuche günstigere Gelegenheiten zu bieten, als in den Laboratorien, denen meist nur wenig, und häufig nur kleine, Thiere zur Verfügung stehen.

Behandlung mit Organextracten und Secreten.

Ueber die erfolglose Benutzung von **Extracten** aus Organen trypanosomeninficirter Thiere zur Schutzimpfung ist bereits berichtet.

Zur Heilung von Trypanosen sind nun ferner Extracte aus Organen gesunder Thiere verwendet worden.

In erster Linie ist da der Milzextract zu nennen, zu dessen Anwendung Rodet und Vallet (57) die Anregung gegeben haben.

Eine grössere Zahl von Beobachtungen an naganainficirten Hunden und Ratten zeigte ihnen, dass die Milz schon vom Beginne der Infection ab von lebenden Trypanosomen frei ist, selbst wenn diese überreichlich im Blute sind. Man findet fast nur freie Parasitenkerne in der Milz, die Trypanosomen werden dort geschädigt und gehen zu Grunde. Die Autoren fanden keinen Anhalt dafür, dass dabei die Phagocytose eine Rolle spielt, und nehmen an, dass es sich um eine extracelluläre Trypanolyse handelt. Diese liess sich direct in vitro nachweisen: Milzsaft vom Hunde zu stark trypanosomenhaltigem Blute hinzugesetzt machte die Parasiten schnell unbeweglich und löste sie im Laufe von 20 Stunden bis auf die Kerne auf, während sie im Controllpräparat nach dieser Zeit noch schwach beweglich und nicht deformirt waren. Diese Beobachtung wird in gewisser Weise bestätigt durch die von Deixonne (15, cit. S. 248) bei surrakranken Thieren, durch Bradford und Plimmer (58) und Sauerbeck (59) bei Naganathieren mit der Milzexstirpation gemachten Erfahrungen, nach denen entmilzte Thiere der Infection in der Regel schneller erlagen als andere. Auch die sorgfältigen histologischen Untersuchungen Sauerbeck's stützen die Annahme einer trypanosomenzerstörenden Wirkung der Milz.

Roux und Lacomme (60) haben nun die Versuchsergebnisse Rodet's und Vallet's in die Praxis umgesetzt. Sie behandelten mit Tr. Brucei inficirte Hunde mit frischer Rindermilzemulsion, hergestellt durch Verreiben der Milz im Mörser mit etwas isotonischer Kochsalzlösung.

2 Hunde, die ziemlich reichlich Trypanosomen im Blute hatten, erhielten subcutan je 20 ccm der Emulsion mit der Wirkung, dass Parasiten nach 2—3 Tagen in der Blutbahn nicht mehr nachzuweisen waren und erst nach 7 Tagen wieder erschienen. Bei beiden Thieren hatte sich ein Abscess an der Stelle der Einspritzung gebildet, bei einem waren auch vorübergehend Staphylokokken im Blute gesehen worden. Die Autoren weisen jedoch die Annahme, dass hiermit die Trypanosomenbeseitigung vielleicht zusammenhängen könnte (vgl. S. 593), zurück, auf Grund der Beobachtung bei einem dritten Hunde, der 20 ccm einer von der Milzemulsion abcentrifugirten Flüssigkeit intravenös erhalten hatte, und dessen Blut gleichfalls am 3. Tage danach trypanosomenfrei war, ohne dass irgendwelche Spuren einer bacteriellen Infection vorgelegen hatten.

Digitized by Google

Es sei hier eingeschaltet, dass auch gegen Malaria Milzextract anscheinend nicht ohne Erfolg von Carpenter (61) verwendet worden ist. Er gab ihn als Pulver oder in Tabletten und erklärt die Wirkung, die er der des Chinins für gleichwerthig hält, aus einem Anreiz auf die Milz und aus der damit zusammenhängenden Phagocytose.

Mir schienen diese Versuche hinreichend begründet, um sie nachzuprüfen und sie ev. auf die Frage, ob durch wiederholte Einspritzungen Dauererfolge zu erreichen seien, auszudehnen.

In einem ersten Versuche erhielten 2 Ratten von 150 g am 4. Tage nach der Infection mit Tsetse 2 bezw. 3 ccm Emulsion einer mit etwas physiologischer Kochsalzlösung verriebenen frischen Kalbsmilz subcutan. Eine der Ratten starb bereits in der folgenden Nacht. Die Controlle verendete am 7. Tage nach der Infection, während die zweite behandelte Ratte erst am 9. Tage einging, sie hatte der Controlle gegenüber eine Verringerung der Parasiten im Blute und eine ausgesprochene Leukocytose gezeigt.

Im 2. Versuche erhielten 2 Ratten je 1,5 ccm frischen Presssaft aus Schweinemilz, der soweit möglich unter aseptischen Cautelen hergestellt war. Sie gingen trotzdem an bakterieller Infection zu Grunde. Um diese schwer vermeidbare Störung auszuschalten, wurde Pukalfiltrat aus dem mit Kochsalzlösung verriebenen Milzsaft hergestellt, und davon 3 Ratten 1,5—2 ccm subcutan verabfolgt, jedoch ohne jede Wirkung. Auch beim Meerschweinchen blieben 2 Einspritzungen von je 6 ccm des Filtrates ohne Einfluss auf die reichlich im Blute befindlichen Tsetsetrypanosomen.

Selbst bei gleichzeitiger Verabreichung, theils vom Infectionsstoffe örtlich getrennt, theils in der Spritze mit diesem gemischt, zeigte in einem weiteren Versuche bei 4 Mäusen die pukalisirte Kalbsmilzemulsion keine Wirkung.

Aus diesen Misserfolgen scheint hervorzugehen, dass die gegen Trypanosomen wirksamen Stoffe der Milz in das Pukalfiltrat nicht übergehen.

Den bei der einen Ratte mit nicht pukalisirtem Extract erzielten geringen Erfolg konnte ich nicht weiter verfolgen, weil mir die Bedingungen für die Gewinnung sterilen Milzextracts ohne das Hilfsmittel der Pukalfiltration nicht gegeben waren.

Auf Grund einer Angabe Mansons (62), der von Heilerfolgen berichtet, die Sims mit subcutaner Einspritzung von Hodenflüssigkeit bei einigen Fällen von Schlafkrankheit gehabt haben soll, habe ich einige Versuche mit Hundehodenextract gemacht. Bei den so behandelten Tsetseratten war auf Eintritt und Ablauf der Infection nicht der geringste Einfluss zu erkennen.

Die von Briquet und Lorand (63) empfohlene Thyreoidinbehandlung bei Schlafkrankheit, die sich auf die Aehnlichkeit gewisser Erscheinungen dieser mit denen des Myxödems stützt, sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Von Organ**sekreten** ist die Galle naganakranker Thiere, die sich immer frei von Trypanosomen erwies und in vitro diese schnell zerstörte,

Digitized by Google

von Kanthack, Durham und Blandford (23) ohne Erfolg zur Behandlung dieser Trypanose versucht worden.

Edington (cit. 14) hat auf Mauritius Galle an Surra gestorbener Thiere als Schutz- und Heilmittel gegen dieses Leiden empfohlen. Er wandte sie zu $^1/_3$ mit Glycerin gemischt in Menge von 20 ccm bei Maulthieren, von 10 ccm bei Hunden intravenös an und will danach in einigen Stunden Verschwinden der Trypanosomen aus dem Blute gesehen haben. Auch schreibt er subcutanen Einspritzungen eine zeitweilige Immunisirungswirkung zu. Dagegen konnten Laveran und Mesnil (14) mit der Galle eines an Nagana gestorbenen Hundes bei intravenöser Einspritzung weder beim Hunde mit 7 ccm, noch bei Mäusen, denen sie 0,4 –0,5 ccm 24 Stunden vor der Infection, oder 0,1—0,15 gleichzeitig mit dieser, oder 0,15 beim ersten spärlichen Auftreten von Trypanosomen im Blute verabfolgten, eine Wirkung erzielen.

Zum gleichen Ergebniss kam Schilling (7), der unter dem Mikroskop die lähmende und auflösende Einwirkung 10 proc. Gallenlösung auf Trypanosomen in 5 Minuten eintreten sah, aber keinen Heilerfolg hatte, obwohl vom Pferde 50 ccm intravenös gut vertragen wurden.

Cobragift ist von Goebel (64) in der Wirkung auf Naganatrypanosomen studirt worden. In vitro wirkte das Gift (1 ccm 1 proc. Lösung zu 0,1 ccm trypanosomenreichen Blutes gesetzt) hämolytisch und trypanolytisch, wobei sich eine deutliche Abhängigkeit von der Temperatur zeigte, da die Wirkung bei 37° in $^1/_4$ Stunde auftrat, bei etwa 19° erst in 2 Stunden und bei 0° fast fehlte. Der Einfluss ist schlagartig und kennzeichnet sich durch Lähmung, Form- und Färbbarkeitsveränderung der Protozoen.

Auf das Thierexperiment scheinen diese Versuche nicht ausgedehnt worden zu sein.

Hierher gehört schliesslich noch der erfolglose Versuch Wendelstadt's (65) durch Einspritzung von Frauenmilch die experimentelle Naganainfection von Ratten zu beeinflussen.

Behandlung mit Bakterien und ihren Stoffwechselproducten.

Nissle (66) hat als erster durch Bakterien auf Trypanosomen im Thierkörper einzuwirken versucht. Er ging von der Erfahrung aus, dass bei der Züchtung auf künstlichen Nährböden nach Mc. Neal und Novy jede bakterielle Verunreinigung sicher und schnell die Trypanosomenzucht abtödtet. Er spritzte deshalb naganainficirten Ratten etwa 2 Tage vor dem zu erwartenden Tode, wenn reichlich Parasiten im Blute waren, Aufschwemmungen von 4—6 Tage alten Prodigiosuskartoffelculturen in die Bauchhöhle. Störend war dabei die hohe Giftigkeit dieses Bakteriums; meist durfte er nicht über $^1/_{20}$ Oese der Cultur hinausgehen und auch so erlebte er noch oft schnelles Eingehen der Thiere. Bei einer Ratte, die die Einspritzung gut vertragen hatte, konnte er 45 Stunden später Verschwinden der Trypanosomen bis auf ganz spärliche Exemplare beobachten.

Nocht und Mayer (67) erwähnen in gleicher Richtung angestellte Versuche mit verschiedenen Bakterienstoffwechselproducten (Staphy-

Digitized by Google

lotoxin u. a.). Einzelheiten sind darüber nicht veröffentlicht, doch wurden keine endgültig günstigen Ergebnisse erreicht.

Thomas und Breinl (26) hatten bei ihren Thierversuchen bemerkt, dass durch gelegentlich entstandene Abscesse eine gewisse Abnahme der Trypanosomen verursacht wurde, und dass ferner in der Umgebung gangränöser und ulcerirter Körperstellen sich nur spärliche Parasiten fanden, auch wenn sie im übrigen Blute reichlich waren. An solchen Stellen fanden sie auch degenerirte Parasiten und auf Phagocytose hindeutende Bilder. Auf dieser Beobachtung fussend untersuchten sie den Einfluss einer Reihe von Bakterien auf Trypanosomen im Thierkörper:

Tuberculöse Meerschweinchen waren eher etwas empfänglicher für Trypanosomen als gesunde. Dagegen schien Einimpfung von Milzbrand und B. sui bei Mäusen bisweilen die Vermehrung der Trypanosomen zu behindern und den Krankheitsablauf etwas zu verzögern. Die Verimpfung einer stark abgeschwächten Cultur von Staphylococcus pyogenes aureus gleichzeitig mit Tr. dimorphon schien die Parasitenzahl zu vermindern und ihre Vermehrung zu stören. Bei einer von acht Naganaratten, die mit Leuconostoc mesenteroides geimpft wurden, nahm die Trypanosomenzahl ab. Die darauf vorgenommene Infection mit Klasse's Scharlachgonodiplococcus brachte die Parasiten zum Verschwinden. Das Thier starb jedoch schon nach $1^1/_2$ Tagen an einer Darmverletzung. Typhus-, Coli- und Diphtheriebacillen zeigten keine trypanosomenschädliche Wirkung.

Eine gewisse Einwirkung von Bakterien auf Trypanosomen im Thierkörper ist nach den vorstehenden Versuchen, die natürlich bisher nur theoretisches Interesse haben, nicht zu verkennen. Nissle will sie aus dem Einfluss toxischer Stoffe der Bakterien, die zugleich hämolytisch und parasiticid wirken sollen, erklären, während Thomas und Breinl geneigt sind, eine leukocytotische Wirkung mit daraus sich ergebender gesteigerter Phagocytose anzunehmen. Auf diese Frage wird später im Zusammenhange eingegangen werden.

Chemische Behandlung.

Unter der grossen Zahl medicamentöser Mittel, mit denen man den Trypanosomenkrankheiten Einhalt zu thun versucht hat, ist das **Arsen** bis zum heutigen Tage das werthvollste. Es ist rein empirisch, lange bevor man die Krankheitserreger kannte, angewendet worden; so bereits im Beginne der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts gegen die Nagana (68), ferner auch gegen die Dourine von Archangelski und Tschernogoroff (69). Ebenso hat man die Schlafkrankheit schon vor der Entdeckung ihrer ursächlichen Beziehung zum Tr. gambiense nicht ohne Erfolg mit grossen Arsenikgaben behandelt (62, S. 255).

Von Arsenverbindungen sind früher zumeist die arsenige Säure bezw. arsenigsaures Natronoder Liq. Kalii arsenicosi (Sol. Fowleri) verwendet worden. Ohne Erfolg ist kakodylsaures Natron versucht worden [Laveran und Mesnil (15, S. 367), Dupont (70), Nicolle und Mesnil (71) u. a.)].

Digitized by Google

Arsensaures und methylarsinsaures Natron ($O = As \begin{cases} ONa \\ ONa \\ CH_3 \end{cases}$) zeigten sich nur wenig wirksam [Laveran, Mesnil, Nicolle (15 und 71) u. a.)]. Tetraaethylarsoniumjodid ($J - As \begin{cases} C_2H_5 \\ C_2H_5 \\ C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{cases}$) fanden Nicolle und Mesnil (71) bei Naganamäusen ganz wirkungslos.

Einen erheblichen Fortschritt bedeutete die Einführung des m-Arsensäureanilids ($C_6H_5N < {}^{H}_{AsO_2}$) — Atoxyls — in die Trypanosomenbehandlung durch Thomas (3). Diese Verbindung, die bereits seit 1902 bei Hautkrankheiten, Nervenkrankheiten, Blutarmuth u. s. w. mit gutem Erfolge angewendet worden ist [Schild (72, 73), Mendel (74), Biringer (75)], enthält 37,69 pCt. Arsen und ist nach Untersuchungen Blumenthal's (76) etwa 40mal weniger giftig, als die Fowler'sche Lösung.[1])

Schliesslich hat Ehrlich (77, S. 283) die Acetylparamidophenylarsinsäure bei ausgezeichneter Heilwirkung gegen seinen Naganastamm in Mäusen für diese Thierart noch weit ungiftiger als das Atoxyl gefunden. Er konnte 20 g schweren Thieren selbst 1 ccm der 5proc. Lösung ohne Schaden geben. Leider bestand diese relative Ungiftigkeit des Stoffes nicht für grössere Thiere (Meerschweinchen, Pferd).

Experimentell ist die Arsenwirkung bei trypanosomeninficirten Thieren hauptsächlich von Laveran und Mesnil (14), später von Thomas und Breinl (26) und neuerdings für die Dourine von Uhlenhuth, Gross und Bickel (24) eingehend studirt worden.

Die Versuche Laveran's und Mesnil's erstreckten sich in erster Linie auf naganainficirte Mäuse, Ratten und Hunde. In der Regel wurde arsenigsaures Natrium subcutan (beim Hunde zunächst ohne Vortheil intravenös) gegeben. Die Menge betrug 0,1 mg arsenige Säure auf 20 g Thier für Ratten und Mäuse. Danach verringerten sich die Trypanosomen im Blute im Laufe von 5—6 Stunden, nach 24 Stunden — bei sehr starker Infection nach 36—48 — waren sie aus der Blutbahn verschwunden. Bisweilen war dazu eine zweite Arseneinspritzung erforderlich. Die Parasiten kehrten jedoch nach 2—4 oder mehr Tagen wieder, und es liess sich auch mit wiederholten Arsengaben keine endgültige Heilung erreichen.

Bei fortgesetzter Behandlung kam schliesslich ein Zeitpunkt, an dem die Behandlung nicht mehr vertragen wurde und nur die Wahl blieb, die Thiere an Arsenvergiftung oder an der Nagana sterben zu lassen. Jedenfalls liess sich aber so bei Ratten das Leben bis auf 78 und 79 Tage (gegen 5 im Durchschnitt bei unbehandelten Thieren) verlängern. Bei Mäusen war das Ergebniss dasselbe, nur war die Behandlung durch das schnellere Eintreten von Vergiftungserscheinungen erschwert. Bei

1) Neuerdings haben Ehrlich und Bertheim (77, S. 282) festgestellt, dass das Atoxyl als das Natronsalz der Paramidophenylarsensäure zu bezeichnen ist, dessen Arsengehalt 24,1 pCt. beträgt.

Digitized by Google

Hunden war der Erfolg geringer, doch konnte auch bei ihnen mit 2,5 bis 3,5 mg arseniger Säure für das kg Thier eine Lebensverlängerung auf durchschnittlich 25,5 Tage (gegen 10,5), als höchste sogar auf 46 Tage, erreicht werden.

Von anderen pathogenen Trypanosomenarten wurden die des Mal de Caderas durch Arsen ebenso beeinflusst, wie die der Nagana. Auch auf das menschenpathogene Tr. gambiense wirkte die arsenige Säure schädigend ein.

Thomas und Breinl verwendeten Atoxyl und dehnten ihre Versuche auf das Tryp. gambiense, Brucei (Nagana), Evansi (Surra), equinum (Mal de Caderas), equiperdum (Dourine) und dimorphon (Trypanosomenkrankheit der Pferde in Gambia) aus. Versuchsthiere waren Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde und je ein Affe (Rhesus), ein Pferd und eine Kuh.

Atoxyl wurde stets erst angewendet, wenn deutliche Krankheitszeichen bestanden und zahlreiche Parasiten im Blute waren. Es wurde bei Kaninchen intravenös, sonst nur subcutan gegeben. Die Behandlung wurde 1—3 Monate, bis die Krankheitszeichen und Trypanosomen verschwunden waren, fortgesetzt, dann wurde ein Theil der Thiere getödtet, und ihr Blut zur Feststellung der Heilung auf empfindliche Thiere übergeimpft. Die Controllthiere starben ausnahmslos.

Es ergab sich nun aus diesen Versuchen, dass eine Arsenwirkung bei allen den genannten Trypanosomenarten stattfindet. Sie äussert sich in Besserung des Befindens, Verschwinden der Parasiten aus dem Blute, Lebensverlängerung, ja selbst Heilung. Am wenigsten ist Tr. dimorphon zu beeinflussen, sowohl bei Meerschweinchen, wie auch bei Kaninchen wirkte das Atoxyl nur vorübergehend, ja bei ersteren verschwanden die Trypanosomen bisweilen überhaupt nicht völlig aus dem Blute. Auch gegenüber dem Tr. equiperdum war die Wirkung nicht zufriedenstellend, doch lag das wohl daran, dass junge Hunde als Versuchsthiere dienten, die ausserordentliche Neigung zur Arsenvergiftung zeigten und deshalb die Controllen nur um 1—2 Wochen überlebten.

Bei Surra und Nagana wurde erhebliche Lebensverlängerung auf 100—120 Tage bei Ratten, auf $9^3/_4$ Monate bei Kaninchen erreicht, beim Mal de Caderas wurden Meerschweinchen und Kaninchen scheinbar auch geheilt. Letzteres war ebenso bei Infection mit Tr. gambiense der Fall, doch mahnte die Erfahrung bei einem Affen, bei dem sich trotz anscheinender Heilung durch Ueberimpfung grösserer Blutmengen (15 ccm) noch Trypanosomen nachweisen liessen, zur Vorsicht in der Beurtheilung.

Uhlenhuth und seine Mitarbeiter stellten bei mit Dourinetrypanosomen inficirten Ratten und Mäusen eine unverkennbare Schutzwirkung des Atoxyls fest. Wenn es gleichzeitig mit der Infection subcutan angewendet wurde, blieben Ratten, die 0,02—0,03 g Atoxyl erhalten hatten, in der Mehrzahl gesund. Noch häufiger war dies bei Mäusen nach 0,005 g der Fall. Wurde das Mittel 24 Stunden vor der Infection oder 3 Tage hindurch vorher Ratten in Menge von 0,01 g gegeben, so wurde nur der Ausbruch der Krankheit um 6—8 Tage verzögert. Heilungsversuche bei ausgebrochener Krankheit ergaben, dass

Digitized by Google

die genannten Atoxylmengen in etwa 24 Stunden die Trypanosomen aus der Blutbahn sicher beseitigten. Die Parasiten traten jedoch in einer Anzahl von Fällen nach 8—10 Tagen im Blute wieder auf und machten erneute Atoxylanwendung nöthig. Die Autoren empfehlen deswegen eine „Etappenbehandlung", d. h. Wiederholung der Atoxylgaben in gewissen Zeitabständen. Ueber die Möglichkeit der Dauerheilung äussern sie sich zurückhaltend, weil durch die Verimpfung von Organen anscheinend geheilter Thiere bisweilen Trypanosomen nachgewiesen wurden. Auch bei Kaninchen, bei denen die Dourineinfection chronisch abläuft, besserte das Atoxyl sehr deutlich den Zustand und beseitigte schwere Krankheitserscheinungen. Es gelang auch durch Anwendung des Atoxyls vom Tage nach der Infection ab den Ausbruch der Krankheit zu verhüten.

Dass in der That Heilungen bei kleinen Thieren durch Atoxyl möglich sind, ergiebt sich auch aus den allerdings spärlichen Versuchen Nicolle's und Mesnil's (71 S. 533), die von 8 mit 4—6 mg Atoxyl behandelten Naganamäusen 2 heilten, was ihnen mit allen anderen Arsenpräparaten nicht gelang.

Auch ich habe bei Farbstoffversuchen (s. später) vergleichsweise Atoxyl angewendet und bei Nagana-Mäusen gelegentlich eine Dauerheilung gesehen, allerdings nur in Fällen, in denen das Mittel vor dem Erscheinen der Trypanosomen im Blute gegeben worden war.

Ehrlich und Browning (77 S. 283) heilten mit Injectionen von 2,5—3,0 proc. Lösung von Acetylparamidophenylarsinsäure zwei Drittel ihrer Naganamäuse.

Diesen Laboratoriumsversuchen steht eine Reihe von Erfahrungen in der **Praxis** gegenüber.

Gegen die Surra der Pferde in Indien hat Lingard (27 S. 61) Arsenik angewendet. Er erzielte damit zeitweiliges Verschwinden der Trypanosomen aus dem Blute, und zwar trat dies unter 5 Pferden 2—8 Tage nach Beginn der Behandlung, und nachdem 16—82 grains (= 1,02—5,25 g) gegeben waren, ein und dauerte 27—84 Tage an. War somit ein Erfolg der Behandlung nicht zu verkennen, so war die Heilung doch eine seltene Ausnahme, da es nur bei einem von 21 arsenbehandelten Pferden gelang, einen anscheinend endgültigen Heilerfolg zu erzielen. Dieses Pferd war noch nach 3 Jahren und 2 Monaten gesund und arbeitsfähig. Es hatte insgesammt in 63 Tagen 455 grains (29,12 g) arsenige Säure als Liq. Fowleri per os erhalten, ausserdem noch Jodnatrium 2 Drachmen (7,8 g) 2 Mal täglich durch 62 Tage.

Eine vorbeugende Wirkung konnte mit Arsen nicht erreicht werden.

Bei Nagana hat der Entdecker ihres Erregers, Bruce (78), dem Vorgange von Lingard folgend Arsen gebraucht, und zwar bei Pferden, Eseln und Hunden. Der unverkennbare Erfolg zeigte sich in Besserung des Allgemeinzustandes, Zunahme der rothen Blutkörperchen und des Blutfarbstoffes, Verschwinden der Parasiten und Verlängerung des Lebens. Diese Wirkung war jedoch in den einzelnen Fällen ungleich, fehlte bisweilen ganz und führte zu keiner endgültigen Heilung. Eine Präventivwirkung konnte Bruce ebensowenig wie Lingard feststellen.

Von guten Erfolgen berichtet Chichester (79), der bei Rindern

Digitized by Google

mit grossen subcutanen Gaben von 0,29 g Acid. arsenicos. alle 3 Tage erhebliche Besserung (Wiederkehr der Fresslust, Fieberabfall, Zunahme der Milchmenge, Verschwinden der Trypanosomen) erreichte.

Aehnliches gelang Moore (80) bei schwerkranken Naganarindern mit subcutaner Anwendung von 30 g 1 proc. Lösung von Natr. arsenicos., die durch Natr. bicarb. leicht alkalisch gemacht war, in wöchentlichen Zwischenräumen. Bei den Thieren wurden unter dieser Behandlung die stark gelockerten Zähne wieder fest, die Fresslust kehrte zurück, das Gewicht nahm zu unter bedeutendem Anstieg der Milchproduction. Allerdings blieb die Besserung nach Aussetzen der Behandlung nur einen Monat bestehen und liess dann langsam nach. Erneute Arsenanwendung half dann wieder. Ueber Dauerheilungen wird nicht berichtet.

Bei einem an Mal de Caderas leidenden Pferde beobachtete Voges (21) eine allerdings nur vorübergehende, aber gegenüber dem Controllthiere unverkennbare, Wirkung der arsenigen Säure.

Er erwähnt damit übereinstimmende Erfolge bei der Dourine. Auch Kern (81) sah in 2 Fällen von Beschälseuche deutliche Besserung unter einer Arsenkur eintreten. Er führt ferner die Erfolge Archangelski's und Tschernogoroff's (69) an, die Hengsten Arsenik von 1 g aufsteigend bis 15 g gaben und so 10 von 16 geheilt haben sollen.

Ziemann (18) fand Sol. Fowleri, in Mengen von 1,0 g täglich um 0,1 bis auf 2,0 g steigend, gegen das von ihm entdeckte Tr. vivax, den Erreger der Küstentrypanose von Kamerun [Sander (82)], bei einem Buckelochsen wirkungslos.

Ueber Arsenbehandlung der menschlichen Trypanomiasis liegt eine grössere Zahl von Beobachtungen vor.

Die Europäer, bei denen dieses Leiden festgestellt worden ist, haben fast ausnahmslos Arsen erhalten [Dutton (83), Manson (55), Broden (84), Laveran (85), Dutton, Todd, Christy (86) u. a.)]. Schlafkranke Neger haben Low und Castellani (87), Greig und Gray (88) mit Arsen behandelt. (Auf die mit Atoxyl behandelten Fälle wird später im einzelnen eingegangen).

In der Regel wurde arsenige Säure, arsenigsaures Natrium oder Liq. Fowleri subcutan, intramusculär oder per os gegeben.

Obwohl die Behandlung oft nur kurze Zeit oder mit Unterbrechungen durchgeführt wurde, und manche der Kranken sich bereits in einem vorgeschrittenen Krankheitsstadium befanden, sind doch zweifellos günstige Arsenwirkungen beobachtet worden. Sie zeigten sich in einer Hebung des Allgemeinbefindens, Zunahme des Körpergewichts, Besserung des Blutbefundes, Abfall des Fiebers, Verschwinden der Trypanosomen aus dem Blute und aus den Lymphdrüsen.

Einzelne der Autoren sprechen sich entschieden für eine möglichst frühzeitige, energische Arsenbehandlung aus und halten sogar eine Dauerheilung auf diese Weise für möglich (Broden, Laveran). Kakodylsaures Natrium und methylarsinsaures Natrium erwiesen sich als wirkungslos. [Manson (55), Dupont (70), Kopke (89 u. 28)].

Nach Einführung des Atoxyls in die Trypanosomentherapie hat dieses auch bei der menschlichen Trypanosomiasis schnell die anderen Arsen-

Digitized by Google

verbindungen verdrängt. Der Grund dafür war neben der ausgesprochenen trypanosomenschädigenden Wirkung dieses Mittels seine geringere Giftigkeit, die die Anwendung über lange Zeit gestattete, die geringere Schmerzhaftigkeit der Einspritzungen und dementsprechend das Fehlen stärkerer örtlicher Reizung.

Als erster hat Kopke (89) eine grössere Zahl von Schlafkranken mit Atoxyl behandelt. Er verwendete Einspritzungen unter die Haut mit 10 ccm einer 10 proc. Lösung beginnend und allmählich in Zwischenräumen von 8—10 Tagen auf 15 ccm ansteigend. Er sah unter dieser Behandlung bei nicht zu weit vorgeschrittenem Krankheitszustande Abfall des Fiebers, Abnahme der Benommenheit, Zunahme der Muskelkraft, Verschwinden der Trypanosomen aus dem Lymphdrüsensaft und aus dem Blute, soweit, dass auch Ueberimpfung grösserer Blutmengen auf empfängliche Thiere ergebnisslos blieb.

Trotz dieses Erfolges, und obwohl die Behandlung durch Monate fortgesetzt wurde, sah Kopke doch 6 von seinen 10 ausschliesslich mit Atoxyl behandelten Kranken tödtlich enden und zwar nach $1^1/_2$, 3, $3^1/_4$, 5, 7, 13 unter 15 monatiger Anwendung dieses Mittels in grossen Gaben.

Besonderes Gewicht legte Kopke auf das Verhalten der Trypanosomen in der Hirnrückenmarksflüssigkeit, weil er anfänglich annahm, dass die Meningen der Schlafkranken für Medicamente undurchlässig seien. Er schloss das aus einem Versuche bei 6 Kranken, die er durch einige Tage Jod nehmen liess, dann lumbal punktirte, und bei denen er in der Lumbalflüssigkeit kein Jod nachweisen konnte, während es gelang, solches im Harn aufzufinden.

Diese Anschauung erwies sich später als irrig, denn Mastbaum, der auf Kopke's Veranlassung Cerebrospinalflüssigkeit von atoxylbehandelten Kranken untersuchte, fand darin Arsen in wechselnden Mengen. Jedenfalls wurden jedoch die Parasiten in der Lumbalflüssigkeit vom Atoxyl im Verhältniss zu denen in Blut und Lymphe nur wenig beeinflusst.

Bei einem Kranken, der nebst 2 anderen z. Zt. gesund erscheint, liessen sich bei negativem Befund unter dem Mikroskop durch den Thierversuch noch Trypanosomen in der Hirnrückenmarksflüssigkeit nachweisen, obgleich er während einer 14 monatigen Behandlung 44 g Atoxyl erhalten hatte.

In einem anderen Falle wurde die Lumbalflüssigkeit auch beim Verimpfen auf Ratten trypanosomenfrei gefunden, trotzdem traten nicht ganz 2 Monate nach dem Aussetzen des Atoxyls wieder Trypanosomen im Cerebrospinalkanal auf, und der Kranke, der insgesammt 42 g des Mittels erhalten hatte, erlag seinem Leiden.

In der Consequenz seiner ursprünglichen Annahme der Undurchlässigkeit der Meningen bei Schlafkranken hat Kopke unmittelbare Einführung von Medicamenten in den Rückenmarkskanal versucht.

Er injicirte einer dem Tode nahen Kranken im Anschluss an die Lumbalpunktion 2,5 ccm einer 10 proc. Atoxyllösung. Die Nebenwirkungen waren gering und bestanden nur in starker Congestion der Bindehäute und einer Harnverhaltung, die Katheterismus nöthig machte.

Digitized by Google

Ein Einfluss auf die Krankheit trat nicht ein, war auch wohl in dem vorgeschrittenen Zustande nicht mehr zu erwarten. Die Kranke starb schon nach etwa 3 Tagen.

Von Kopke veranlasst hat Corrêa Mendes (cit. bei 28) in Loanda weiterhin Atoxyleinspritzungen in den Rückenmarkskanal (10 ccm 1 proc. Lösung) bei Schlafkranken anscheinend nicht ohne Erfolg versucht. Nähere Angaben darüber stehen noch aus.

Weiter haben Broden und Rodhain (90, 91) über 5 trypanosomiasiskranke Europäer berichtet, die sie mit Atoxyl behandelten und zumeist durch etwa 5 Monate beobachten konnten. 4 derselben befanden sich nach der Schilderung anscheinend im ersten Stadium der Erkrankung, bei dem fünften nehmen die Autoren auf Grund ataktischer Erscheinungen und zeitweiliger Benommenheit das zweite Stadium an, obwohl in der Lumbalflüssigkeit keine Trypanosomen gefunden wurden.

Sie gaben Atoxyl von 0,2 g ansteigend bis 0,8 g subcutan. Dabei zeigte sich eine verschiedene Empfindlichkeit der Kranken. So traten bei einem schon nach 4 Dosen von 0,2 g Vergiftungserscheinungen auf, während ein anderer erst auf 0,8 g als Einzelgabe solche aufwies, und ein dritter auch diese Menge ohne Störung vertrug.

Der Erfolg der Behandlung war bei allen unverkennbar, wenn auch nicht ganz gleichwerthig. Er äusserte sich im Verschwinden der Trypanosomen aus dem Blute und den Lymphdrüsen, die deutlich abschwollen. Wiederholt liess auch die Verimpfung von 10 ccm Blut auf Meerschweinchen keine Trypanosomen mehr nachweisen. In der Lumbalflüssigkeit waren bei keinem der Kranken, die z. Th. erst im Laufe der Behandlung nachträglich punktirt wurden, Parasiten gefunden worden. Allerdings beschränkte sich diese Untersuchung auf das Mikroskop, während Thierimpfungen nicht gemacht sind. Ferner trat bei 4 der Kranken Abfall der Temperatur und des Pulses zur Norm ein. Nur bei dem fünften wurde die Körperwärme wenig, der Puls garnicht beeinflusst. Bei diesem, der das Atoxyl schlechter vertrug, als die anderen, waren auch die Trypanosomen aus dem Blute nur vorübergehend zu beseitigen. Bei allen hob sich das Allgemeinbefinden, und nahm die Muskelkraft zu. Erhebliche Gewichtsvermehrung, die bei einem 9,5 kg in etwa 3 Monaten betrug, wurde bei mehreren festgestellt. Bei dem im vorgeschritteneren Stadium befindlichen Kranken verloren sich Ataxie, Schwindel und Benommenheit. Durchweg nahmen die Zahl der rothen Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt zu.

Auf Grund der Erfahrung bei dem einen Kranken, bei dem Atoxyl bis zu einem gewissen Grade versagte, drücken sich die Autoren über die Frage der Dauerheilung sehr zurückhaltend aus. Sie fordern auch eine Fortsetzung der Kur ohne einen etwaigen Rückfall abzuwarten. Ebenso empfehlen sie Wiederholungskuren nach gewissen Ruhepausen analog der intermittirenden Syphilisbehandlung.

Atoxylerfolge bei einzelnen Fällen menschlicher Trypanosomiasis sind ferner auch von Grattan (92), Hollebecke (93) und van Campenhout (94) und anderen berichtet. Breinl und Todd (94) führen auch

Digitized by Google

2 von Daniels behandelte Fälle an, in denen nach 14 bzw. 10 monatiger Atoxylanwendung anscheinend Genesung eingetreten war.

Die jüngsten Erfahrungen hat R. Koch (1 u. 2) als Leiter der deutschen Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit in Ostafrika gesammelt. Er und seine Mitarbeiter hatten Gelegenheit, in bisher nicht dagewesenem Umfange bei einer sehr grossen Zahl schlafkranker Neger (bis zum November 1906 waren es 986) Atoxyl anzuwenden.

Sie verabfolgten es nach einigen Vorversuchen mit kleineren Mengen schliesslich in Dosen von 0,5 g 2 Tage hintereinander und wiederholten diese Anwendung bei Leichtkranken nach 15—20 Tagen, bei Schwerkranken nach 10 Tagen u. s. f.

Vergiftungserscheinungen wurden nicht beobachtet, dagegen eine sehr ausgesprochene Einwirkung auf die Trypanosomen, die aus den Lymphdrüsen von der 8. Stunde ab verschwunden waren und nach den bisherigen Beobachtungen bis zum 30. Tage und darüber hinaus nur ausnahmsweise wiederkehrten. Damit ging eine erhebliche Besserung des Befindens der Kranken Hand in Hand.

Es wurden also die Erfahrungen Kopke's, Broden's und Rodhain's u. a. an der grossen Krankenzahl durchaus bestätigt. Besonders bemerkenswerth ist, dass sich klinisch eine fortschreitende bedeutende Besserung auch bei Schwerkranken mit bereits ausgesprochenen psychischen und anderen cerebralen Störungen zeigte. Ueber den Einfluss der Behandlung auf etwaige in der Cerebrospinalflüssigkeit befindliche Trypanosomen ist nichts berichtet.

Ein Urtheil über Dauerheilwirkung des Atoxyls lassen die Mittheilungen Koch's — wie er auch selbst betont — bei der viel zu kurzen Beobachtungszeit natürlich noch nicht zu.

Aus den vorstehend angeführten Veröffentlichungen ergibt sich eine hervorragend günstige Einwirkung des Atoxyls auf die Trypanosomiasis des Menschen. Ueber die zweckmässigste **Art der Verwendung** dieses Mittels besteht noch keine völlige Uebereinstimmung.

Wohl allgemein wird möglichst frühzeitig einsetzende und lange fortgeführte Behandlung empfohlen. Zumeist sind grosse Einzeldosen (0,5—1,5 g!) angewendet worden; Broden und Rodhain (91) konnten jedoch mit häufigen kleinen Gaben dasselbe erreichen, wie mit seltenen grossen.

Unzweckmässig ist die innerliche Verabreichung. Einmal wird das Atoxyl durch die Salzsäure des Magens verändert [Schild (72), Todd (95) u. a.], ferner hat Cloetta (96) nachgewiesen, dass die scheinbare Gewöhnung an das Gift bei allmählich gesteigerter innerlicher Arsendarreichung lediglich darauf beruht, dass der Darm zunehmend weniger resorbirt. Aehnliches haben Versuche Brouardel's (97) ergeben. Demnach weiss man also — wie auch Saint-Ange (98) betont — bei innerlicher Arsenanwendung nie, wieviel des Medicaments in der That zur Wirkung kommt.

Subcutane Einspritzungen haben den Nachtheil einer gewissen Schmerzhaftigkeit, die sich aber dadurch einschränken lässt, dass blut-

Digitized by Google

warme Lösungen verwendet werden, oder nach Pikardt (99) vorher etwas Eucain eingespritzt wird.

Auch intravenös kann Atoxyl ohne Schaden verabreicht werden, wie u. a. Thomas (3) an sich selbst festgestellt hat. Endlich kommt die intramusculäre Einspritzung in Betracht [Schild (73) u. a.].

Mit der traditionellen Arsenanwendung in allmählich an- und absteigenden Mengen hat Koch gebrochen, indem er aus practischen Gründen die Verabreichungsweise der Chininbehandlung bei Malaria nachbildete. Der Erfolg war zufriedenstellend.

Am empfehlenswerthesten für die Praxis erscheint nach allem die subcutane oder intramusculäre Einspritzung möglichst frisch bereiteter blutwarmer Lösungen, die vor Licht geschützt aufzubewahren sind, unter Anpassung der Dosirung an den Einzelfall, da die Toleranz individuell sehr wechselt. Die langsame Abspaltung des Arsens im Körper und die cumulative Wirkung sind zu beachten. Herzkranke vertragen nach Schild (72, 73) Atoxyl nicht gut. Idiosynkrasieen sind wiederholt beobachtet worden.

Die giftigen Nebenwirkungen, die häufiger beobachtet sind, setzen sich zusammen aus solchen des Arsen- und solchen des Anilinantheils des Medicaments. Besondere Beachtung verdienen die von Bornemann (100) u. a. beobachteten Fälle von dauernder Erblindung (durch Sehnervenatrophie).

Wie schon angedeutet, lässt sich die Frage, ob auch Dauerheilungen beim Menschen durch Atoxyl erreichbar sind, z. Z. nicht entscheiden, weil die Beobachtungszeiten viel zu kurz sind. Die menschliche Trypanosomiasis ist eine äusserst chronische Krankheit, die sich auch unbehandelt mit Nachlässen und Stillständen durch Jahre hinziehen kann. Die längsten Beobachtungen Atoxylbehandelter — die Kopke's — erstrecken sich aber nur auf höchstens $^5/_4$ Jahre, und gerade diese warnen eindringlich vor allzu optimistischer Auffassung. Sie lehren, dass, selbst wenn Blut, Lymphdrüsensaft und Hirnrückenmarksflüssigkeit auch bei Ueberimpfung grosser Mengen auf empfängliche Thiere sich trypanosomenfrei gezeigt haben, doch noch Rückfälle mit tödtlichem Ausgange eintreten können.

Trotz dieser Einschränkung bleibt für die Praxis das Atoxyl vorerst eins der werthvollsten therapeutischen Mittel, das in allen Fällen menschlicher Trypanosomiasis möglichst frühzeitig und ausreichend lange angewendet werden sollte. Auch für die durch Trypanosomen hervorgerufenen Viehseuchen ist es durchaus zu empfehlen, wie auch Uhlenhuth (24) hervorgehoben hat.

Die Zahl anderer Arzneistoffe und sonstiger Chemikalien, die gegen Trypanosomeninfectionen versucht sind, ist ausserordentlich gross. So verschiedenartig diese Mittel sonst sind, die meisten von ihnen einigt ihre therapeutische Werthlosigkeit. Diese sollen deshalb nur in den Hauptgruppen der Vollständigkeit wegen kurz angeführt werden.

Unter den **Metalloiden** ist neben dem Arsen das Jod (Jodkalium) in ausgedehnterem Maasse versucht worden. So bei surrakranken Pferden (Lingard 27), bei künstlich mit Nagana inficirten kleinen Thieren

Digitized by Google

(Laveran u. Mesnil 15, S. 167), beim Mal de Caderas (Voges 21, S. 365) und bei schlafkranken Menschen (Kopke 89). Alle diese Versuche waren ergebnisslos, dagegen will da Silva Garcia (101) bei Schlafkranken mit einer Jod-Jodnatriumlösung sogar Heilungen erzielt haben.

Mit Vanadium konnte Wendelstadt (65) das Leben naganainficirter Ratten um 3—10 Tage verlängern, mit Wasserstoffsuperoxyd um 3—4 Tage.

Von **Metallen** und ihren Verbindungen sind Quecksilberpräparate bei der Dourine, die der Art ihrer Uebertragung und ihren Erscheinungen nach an Syphilis erinnert, an Pferden versucht worden, haben aber mehr geschadet als genützt (Kern 81). Sublimat ist auf Grund der Erfolge Baccelli's bei bacteriellen Infectionen häufig angewendet. So bei surrakranken Pferden (Lingard 27), gegen die Surra auf Mauritius in Form intravenöser Injectionen (15), bei Nagana (Schilling (7), Laveran und Mesnil (15), Wendelstadt (65), bei Mal de Caderas-Pferden (Voges, Lignières (21) u. (15, cit. S. 270), in allen diesen Fällen wurde keine Wirkung gesehen. Dagegen berichtet Uhlenhuth (24) von einer solchen bei experimenteller Dourine, auch Low und Castellani (87) sahen bei Schlafkrankheit einen günstigen Einfluss, der sich in einem mehrere Tage anhaltenden Fieberabfall äusserte. Quecksilberjodid, das Lingard (27) bei Surra der Pferde und Laveran und Mesnil (15, S. 167) gegen Nagana kleiner Thiere anwandten, war wirkungslos.

Von Silberverbindungen haben Collargol Martini (13) beim tetsekranken Pferde, Wendelstadt (65) bei Naganaratten und Kopke (89) bei Schlafkranken versucht. Nur Wendelstadt sah eine Wirkung bestehend in Lebensverlängerung um 3—4 Tage. Albargin fand er unwirksam. Laveran und Mesnil (15) erprobten an Naganathieren mit negativem Ergebniss: Actol, Tachiol, Argonin und colloidales Silber, letzteres hat nach ihrer Angabe Blanchard ebenfalls vergeblich beim naganakranken Murmelthier versucht.

Ich habe mit dem Formonucleinsilber, einer Verbindung der Formaldehydnucleinsäure mit Silber, die unter dem Namen Sophol im Handel ist, Versuche gemacht. Die Vortheile dieses Praeparats liegen in seiner sehr geringen Reizwirkung und verhältnissmässig hohen keimtödtenden Kraft (v. Herff 102). Es liess jedoch bei Tsetseratten subcutan und intraperitoneal angewendet keine Wirkung erkennen, obwohl in einem Falle eine ausgesprochene Leukocytose danach auftrat.

Mangan in Form des übermangansauren Kaliums ist beim Mal de Caderas versucht (Voges 21), Chrom als Kaliumbichromat und Kalium als Kaliumhydrat bei der Surra (Lingard 27), Calcium als Chlorkalk bei Nagana (Laveran und Mesnil); durchweg ohne günstiges Ergebniss. Natriumphosphat verlängerte in einem Versuche Wendelstadt's (65) das Leben der Naganaratte um 2—3 Tage.

Neben den schon angeführten sind von **antiseptischen** Mitteln Carbolsäure (bei Surra von Lingard (27), bei Nagana von Laveran und Mesnil (15), Formol und Chinosol (von letzteren bei Nagana), Enterol von Voges (21) beim Mal de Caderas, Salicylsäure, salicylsaures Natrium und Salol (von verschiedenen Autoren bei Nagana und

Digitized by Google

Mal de Caderas), Jodoform bei Surra von Lingard (27) und endlich Lysol von Kopke (89) bei Schlafkranken angewendet worden.

Letzterer spritzte 2 Kranken, die gleichzeitig subcutan Atoxyl erhielten, 1 procentige Lysollösung in den Rückenmarkscanal, veranlasst durch das Vorgehen von Carlos França, der diese Behandlungsart bei Cerebrospinalmeningitis angewendet hatte. Einer der Kranken, der in weit vorgeschrittenem Zustande war, zeigte keine Besserung. Dagegen trat sie bei dem anderen, der insgesammt 9 ccm der Lysollösung erhalten hatte, ein, und die vorher nachgewiesenen Trypanosomen waren in der Lumbalflüssigkeit nicht mehr aufzufinden.

Von **Alkaloiden** hat das Chinin ausgedehntere Verwendung gefunden, die es dem Umstande verdankt, dass es bei der am längsten bekannten Protozoeninfection, der Malaria, einen specifischen Einfluss auf die Parasiten ausübt. Bei Surra ist es von Lingard (27), bei Nagana von Schilling (7), Laveran und Mesnil (14), Wendelstadt und Fellmer (103), bei Mal de Caderas von Voges (104), gegen Infection mit Tr. vivax von Ziemann (18) und bei menschlicher Trypanosomiasis von Dutton, Todd, Christy (86), Low und Castellani (87) u. a. versucht worden. Eine trypanosomentödtende Wirkung hat es in allen diesen Fällen nicht gezeigt, und wo von einem vorübergehenden günstigen Einfluss gesprochen wird, erklärt er sich aus der tonischen Wirkung des Mittels.

Das Gleiche gilt vom Strychnin, das bei der Schlafkrankheit versucht worden ist, und dem im früheren Stadium dieses Leidens ein gewisser Erfolg nachgerühmt wird (94).

Von anderen versuchten Stoffen sind noch zu nennen:

Terpentinöl, das Lingard (27) gegen Surra, Trélut (cit. 15, S. 297) gegen Dourine, Voges (21) gegen Mal de Caderas, meist in Verbindung mit anderen Mitteln, ohne Nutzen angewendet haben. Mit Senföl verlängerte Wendelstadt (65) das Leben künstlich mit Nagana inficirter Ratten bis um 5 Tage; Knoblauchöl versuchten Laveran und Mesnil (15, S. 167) unter gleichen Umständen ergebnisslos. Mit Chloral konnten diese Autoren ebenfalls nichts erreichen, während Wendelstadt (65) mit Milchsäure bis zu 5, mit Camphersäure und mit Pepsin bis zu 4, mit steriler Hefe bis zu 11 Tagen und mit Ricin um 3 bis 5 Tage das Leben seiner Versuchsratten verlängern konnte.

Endlich hat Balfour (52) die Absicht mitgetheilt, das aus Derris elliptica zur Fischbetäubung gewonnene Gift für die Trypanosomiasisbehandlung zu versuchen, weil es alle niedrigen Lebewesen stark beeinträchtigt, während es für den Menschen verhältnissmässig unschädlich ist.

Unter den angeführten Mitteln sind viele, die, ebenso wie wir es von der Galle sahen, zwar ausserhalb des Thierkörpers eine sehr ausgesprochene trypanosomenschädigende Wirkung haben, in diesem aber so verändert oder beeinflusst werden, dass sie mehr oder weniger vollständig versagen.

Digitized by Google

Für die angestrebte „innere Desinfection“ hat sich eine andere Klasse von Körpern geeigneter gezeigt, die

Farbstoffe.

Es sei daran erinnert, dass nach den Beobachtungen Stilling's (105) ein grosser Theil der organischen Farbstoffe sehr stark antiseptisch wirkt, und dass man um so mehr gehofft hatte, aus diesem Umstande bei bakteriellen Infectionen Nutzen ziehen zu können, als die Bakterien die Fähigkeit haben, den Farbstoff aus seiner Lösung an sich zu ziehen. Diese Hoffnung ist durch die practische Erfahrung nicht erfüllt worden, dagegen hat sie für Protozoeninfectionen eine gewisse Verwirklichung erfahren.

Ehrlich, der das Methylenblau in die Malariabehandlung eingeführt hat, kommt das Verdienst zu, die Farbstofftherapie der Trypanosen angeregt zu haben. Er entdeckte gemeinsam mit Shiga (41) unter einer sehr grossen Zahl in der Veröffentlichung nicht näher bezeichneter Farbstoffe einen der Benzopurpurinreihe angehörigen, der bei der experimentellen Mal de Caderas-Infection von Mäusen bisher unerreichte Wirkung hatte. Dieser Farbstoff, erhalten durch die Combination von 1 Molekül tetrazotirter Benzidinmonosulfosäure und 2 Molekülen naphtylamindisulfosaurem Natrium und kurz als **Trypanroth** bezeichnet, beseitigte in Menge von 0,3 ccm einer 1proc. Lösung auch noch am dritten Tage nach der Infection die sehr zahlreichen Trypanosomen nicht nur zeitweilig aus dem Blute, sondern befreite die Thiere in überwiegender Zahl sogar endgültig von ihnen. Diese Wirkung trat ebenso wie nach subcutaner Einspritzung auch bei Verfütterung ein. Cakes mit je 0,2 g des Farbstoffes brachten bei gleichzeitig mit Beginn der Fütterung vorgenommener Infection die Trypanosomen zum Verschwinden aus dem Blute. 2—5 Tage nach Anfang der Fütterung kam die Infection überhaupt nicht mehr zu Stande.

Uebertraf somit das Trypanroth bei Mal de Caderasmäusen ohne Zweifel die bisher als wirksamst befundenen Arsenverbindungen, so liess es leider schon bei Ratten zu wünschen übrig, da auch mit wiederholten Gaben zwar zeitweilige Beseitigung der Parasiten, aber nur in einem Falle eine anscheinende Heilung erreicht wurde.

Bei Meerschweinchen und Hunden leistete der Farbstoff noch weniger. Gegen die Trypanosomen der Nagana endlich war selbst bei Mäusen nur „ein Erfolg mittleren Grades in einzelnen Fällen“ zu verzeichnen.

Die in der Beschränkung auf Mal de Caderasmäuse immerhin einzig dastehende Wirkung des Trypanroths hat eine Anzahl weiterer Versuche mit diesem Mittel zur Folge gehabt.

Laveran (106) hat zunächst für Mal de Caderas die Trypanrothwirkung nachgeprüft, wobei er die Beobachtungen Ehrlich's und Shiga's im Wesentlichen bestätigt fand. Aehnliches erreichte er bei Mbori, einer bei Dromedaren im Sudan vorkommenden Trypanose, die der Surra nahe verwandt ist. Bei Nagana- und Surrainfection von Mäusen und Ratten liess sich nur ein zeitweiliges Verschwinden der

Digitized by Google

Parasiten aus dem Blute erreichen, wobei die Wirkung langsamer als beim Arsen eintrat. Bei Infection mit dem Tr. gambiense war der Erfolg leider noch unbefriedigender.

Wendelstadt (65) erzielte durch Trypanroth bei innerlicher Anwendung bei Naganaratten nur Lebensverlängerung um 8—10 Tage. Nissle (66) fand das Mittel im Gegensatz zu allen anderen Autoren bei seinen Naganamäusen fast noch sicherer heilend als bei Mal de Caderasmäusen. Halberstädter (43) bestätigt für Mal de Caderasmäuse die Erfahrungen Ehrlich's. Annähernd gleiche Wirkung sah er bei Dourinemäusen, bedeutend geringere bei Nagana. Bei Kaninchen versagte der Farbstoff auch gegen Mal de Caderas völlig. Thomas und Breinl (26) konnten Ratten und Mäuse mit Mal de Caderas heilen. Bei Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden und Katzen liessen sich die Parasiten zeitweilig aus dem Blute beseitigen und das Leben verlängern, aber bezüglich der Besserung der Krankheitserscheinungen (Blutarmuth, Ernährungszustand, Fieber u. s. w.) war der Farbstoff dem Arsen entschieden unterlegen. Gegen Surra und Nagana wirkte Trypanroth nur vorübergehend. Ratten und Mäuse überlebten 15—19 Tage im Mittel, höchstens 30 Tage. Bei Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Katzen konnte nur geringe Lebensverlängerung erreicht werden. Gegen das Tr. equiperdum fanden die Autoren im Gegensatz zu Halberstädter den Farbstoff nur wenig wirksam und nur bei sehr frühzeitiger Anwendung. Gegen das Tr. dimorphon war bei Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäusen noch weniger auszurichten. Zwar gelang es auch hier, die Infection zeitweilig zu beeinflussen und den tödtlichen Ausgang bis zu 14 Tagen hinauszuschieben, doch trat andererseits bisweilen der Tod auch eher ein, als bei den Controllthieren. Auch bei Tr. gambiense-Infection war der Erfolg unbefriedigend.

Nicolle und Mesnil (71) endlich heilten mit Trypanroth 6 von 14 Mal de Caderasmäusen (42,8 pCt.), 1 von 13 Naganamäusen (7,6 pCt.) und 3 von 7 Surramäusen (42,8 pCt.).

Für die Beurtheilung des practischen Werthes des Trypanroths müssen auch seine Nebenwirkungen beachtet werden. Während die ersten Versuche an Mäusen eine geringe Giftigkeit und ausser der Rothfärbung der Hautdecken keine Störungen bei den zur Behandlung nöthigen Farbstoffmengen ergeben hatten, zeigten sich weiterhin bei grösseren Thieren erhebliche Unzuträglichkeiten.

Laveran (107) beobachtete bei Ratten häufiger Albuminurie und Abmagerung; 2 Hunde erlagen sogar einer Nierenentzündung. Auch bei Affen sah er Eiweiss im Harn auftreten und einmal Thränenträufeln auf Grund einer Reizung der Thränendrüsen durch den Farbstoff.

Auch Thomas und Breinl (26) stellten eine bis zur Entzündung sich steigernde Reizung der Nieren fest. Sie beobachteten ferner Somnolenz, Sehstörungen, skelettartige Abmagerung, eitrige Absonderung aus Bindehäuten und Harnröhre und ausgedehnte Nekrosen.

Auch in den spärlichen Versuchen an trypanosomiasiskranken Menschen hat das Trypanroth solche seinen Heilwerth beeinträchtigenden

Digitized by Google

Nebenwirkungen gezeigt. Kopke (89) musste bei 2 Schlafkranken, denen er Trypanroth in 4 proc. Lösung und Mengen von 3—10 ccm intramuskulär eingespritzt hatte, wegen der starken örtlichen Reizung (Oedem und heftige Schmerzen) diese Behandlung abbrechen.

Veranlasst durch die Trypanrotherfolge haben Nicolle und Mesnil (71) in einer gross angelegten Arbeit die Farbstoffgruppe, zu der das Trypanroth gehört, die **Benzidinfarbstoffe**, systematisch auf ihre trypanosomenschädigende Wirkung untersucht. Es gelang ihnen, unter anderem 2 Hauptbedingungen für die Wirksamkeit festzustellen, nämlich die, dass die Seitenketten Naphtalinderivate sein und mindestens eine Amino- mit wenigstens 2 Sulfogruppen enthalten müssen. Für die Stellung der letzteren erwiesen sich als die besten Combinationen 5,7, 4,6 und besonders 3,6. Seitenketten, die diesen Bedingungen nicht entsprachen, gaben selbst mit den besten Basen immer unwirksame Verbindungen. Ihr theoretischer Plan war, mit den symmetrischen Disazofarbstoffen beginnend, zunächst die Benzolderivate, dann die Naphtalinderivate, die obige Bedingungen nicht erfüllten, und die, die ihnen entsprachen, sodann die mit 2 „schlechten", 2 „guten", 1 „schlechten" und 1 „guten" Seitenkette zu prüfen. Ferner wollten sie danach die Trisazo- und Tetrakisazoderivate untersuchen. Parallel den auf die Seitenketten gerichteten Feststellungen sollten auf die Bestimmung der Bedeutung der Kerne gerichtete gehen. Der Plan liess sich nicht völlig in die Praxis umsetzen, weil eine Reihe von Körpern nicht vorhanden war. Immerhin konnten die Autoren ihre Absicht zum Theil durchführen, namentlich durch Unterstützung seitens deutscher Farbenfabriken.

Die Farbstoffe wurden in erster Linie an naganainficirten Mäusen von 15—20 g geprüft, die 1 ccm 1 proc. wässriger Lösung unter die Rückenhaut gespritzt erhielten. Wirkte die Substanz in dieser Menge giftig, so wurde auf $^1/_2$ bis $^1/_4$ ccm zurückgegangen. Die wirksam gefundenen Farbstoffe waren blau oder roth, färbten die Thiere stark und dauerhaft und waren in den zur Behandlung nöthigen Mengen, z. Th. auch in grösseren, nicht giftig. Es waren — neben dem nachgeprüften Trypanroth — vorwiegend 5 practisch brauchbar:

1. o-Dichlorbenzidin gekuppelt mit 1,8-Amidonaphtol- 3,6-Disulfosäure (kurz als H-Säure bezeichnet) (alc.);
2. o-Tolidin + H-Säure (alc. — alc.);
3. o-Tolidin + H-Säure (ac. — alc.).

Diese (kurz „Cl", „A" und „A'" genannt) beseitigten in einer Reihe von Fällen bei einmaliger Anwendung die Trypanosomen endgültig.

4. Benzidin + Naphtylendiamindisulfosäure 2,7, 3,6 („α"), der den erstgenannten etwas nachstand, während
5. p.-Diamidodiphenylharnstoff + H-Säure (alc.) („Ph") fast keine Dauerheilung bewirkte, aber Rückfälle besser als die übrigen beeinflusste.

Auf ihre vorbeugende Wirkung wurden nur die beiden ersten Farbstoffe „Cl" und „A" in einigen wenigen Mäuseversuchen geprüft. Beide vermochten die Incubation gegenüber den Controllthieren um $1^1/_2$—9 Tage zu verlängern, wenn sie 24 Stunden vor bis 72 nach der Infection eingespritzt wurden. Eine vollständige Verhinderung des Er-

Digitized by Google

scheinens der Trypanosomen gelang nur bei einem von 2 mit „Cl“ behandelten Thieren, die gleichzeitig Farb- und Infectionsstoff erhalten hatten.

Bei bereits ausgebrochener Krankheit, d. h. nach dem Erscheinen der Parasiten im Blute, gelang ihre Beseitigung stets, jedoch meist nur vorübergehend. Die Zeiträume bis zum Eintritt der Rückfälle waren von wechselnder Länge, im Mittel betrugen sie etwa 12 Tage. Endgültige Heilung wurde erreicht mit „Cl“ in 30 v. H. und mit „A“ in 33 v. H. der Fälle, die übrigen Farbstoffe standen dahinter zurück, doch machten sie wenigstens vereinzelte Dauerheilungen, der ungünstigste, „Ph“, eine unter 15 Thieren.

In den Fällen, in denen die Heilung ausblieb, und Rückfälle zu bekämpfen waren, zeigte sich, dass diese nur schwer und selten mit den Farbstoffen „Cl“, „A“, „A′“ und „α“ zu beeinflussen waren. Vielmehr trat eine vermehrte Widerstandsfähigkeit der Trypanosomen und eine Art von Ueberempfindlichkeit der Thiere gegen die Farbstoffe ein, die zum Tode durch Vergiftung führen konnte. Dagegen zeigte der sonst schwächer wirkende Farbstoff „Ph“ hier eine Ueberlegenheit, insofern er selbst nach dem 3. Rückfalle noch Dauerheilung zu Wege brachte. Er wurde deshalb — gewissermaassen vorbeugend — gegen die Rückfälle angewendet, indem 7 Tage nach der ersten Einspritzung von 0,01 g eine nochmalige von 0,005—0,00665 g gemacht wurde. So gelang die endgültige Heilung von 3 unter 4 Mäusen.

In zweiter Linie wurden die Farbstoffe gegen die Mal de Caderas-Infection bei Mäusen erprobt unter Beschränkung auf die Prüfung der Heilwirkung. Die Ergebnisse waren denen bei Nagana sehr ähnlich. Der Farbstoff „Cl“ heilte endgültig nach einer Einspritzung in 50 pCt. (Trypanroth in 42,8 pCt.) der Fälle, die anderen liessen nur in 20 — 6,6 pCt. Dauerheilung erzielen, während „Ph“ überhaupt keine bewirkte.

In der Behandlung der Rückfälle liessen sich mit „Cl“ und besonders mit „α“ in einer Anzahl von Fällen Dauererfolge erhalten, „A“, „A′“ und „Ph“ versagten hierbei stets.

Bei Surra wurde vorbeugend nur „Cl“ mit sehr gutem Erfolge verwendet. Sowohl 24 Stunden vor, wie gleichzeitig mit, und 24 und 48 Stunden nach der Infection gegeben verhinderte der Farbstoff diese. 72 Stunden nach der Infection gelang eine Vorbeugung hingegen nicht mehr.

In der Behandlung der ausgebrochenen Krankheit leistete „Cl“ mit 80 pCt. Heilungen am meisten. Bei den anderen Farbstoffen war die Heilwirkung zweifelhaft, „Ph“ zeigte sich unzureichend.

Die Wirksamkeit der Benzidinfarben gegen das menschenpathogene Trypanosoma in Ratten und Mäusen haben die Autoren gemeinsam mit Aubert (108) geprüft. Gegen dieses erwies sich als der beste Farbstoff der p.-Diamidodiphenylharnstoff + H-Säure („Ph“), dessen Wirkung der p.-Diamidodiphenylsulfoharnstoff und p.-Diamidophenylglycoläther fast erreichten, während “Cl“ hinter ihnen zurückblieb, noch mehr das Trypanroth. Aber auch mit dem wirksamsten Farbstoff („Ph“) gelang es nicht, durch eine einmalige Einspritzung die Try-

Digitized by Google

panosomen endgültig zu beseitigen. Mit wiederholten Injectionen war es möglich, die Thiere viele Monate am Leben und durch lange Zeiträume parasitenfrei zu erhalten. Ob Dauerheilungen durch alleinige Anwendung der Farbstoffe erreicht wurden, ist nicht durchaus sicher erwiesen.

Gegen das Tr. dimorphon in Mäusen hat Wenyon (109) die Nicolle-Mesnil'schen Farbstoffe angewendet. Er fand, dass nur „α" bei einmaliger Einspritzung zu heilen vermochte, bei Verwendung der anderen Farbstoffe erfolgten stets Rückfälle. Im ganzen schienen rothe Farbstoffe im Gegensatz zu den übrigen Trypanosen wirksamer zu sein als blaue.

Als Nebenwirkungen ihres im allgemeinen wirksamsten Farbstoffes „Cl", sahen Nicolle und Mesnil recht häufig ausgedehnte Nekrosen an den Einspritzungsstellen, die allerdings die Thiere nicht zu Grunde richteten, und sich bei grösseren Thieren durch intramuskuläre Anwendung vermeiden lassen. Meerschweinchen konnten sie so 10 ccm 1 proc. Lösung in die Muskulatur der Hinterbacken spritzen ohne die geringste Unzuträglichkeit. „Ph" wurde von Ratten und Affen sehr gut vertragen.

Practisch verwendet bzw. nachgeprüft sind von den durch Nicolle und Mesnil gefundenen Farbstoffen bisher der p.-Diamidodiphenylharnstoff + H-Säure und das o.-Dichlorbenzidin mit H-Säure, und zwar von Kopke (28). Er spritzte von ersterem Mittel einem hoffnungslosen Schlafkranken einmal 10 ccm und nach 10 Tagen 15 ccm einer wässrigen Lösung von 1 : 150 in den Rückenmarkskanal. Bei dem vorgeschrittenen Zustande des Kranken, der zudem auch mit anderen Mitteln (Atoxyl und Brillantgrün) behandelt wurde, lässt sich über die Wirkung nichts sagen. Der Kranke starb bereits 6 Tage nach der letzten Einspritzung. Durch Affenversuche stellte Kopke fest, dass die beiden genannten Benzidinfarbstoffe intraarachnoideal ohne Störungen gegeben werden konnten.

In einer grösseren Reihe von Farbstoffversuchen, die ich gemeinsam mit Dr. phil. Krause (110) angestellt habe, wurde auch eine Anzahl von Benzidinfarbstoffen auf ihren Einfluss bei tsetseinficirten Ratten geprüft. Sie waren sämtlich wirkungslos bis auf das Congocorinth B, entstanden aus 1 Mol. Benzidin, 1 Mol. Naphtylaminmonosulfosäure und 1 Mol. Naphtolmonosulfosäure, das auch nur um 1 Tag das Leben stark inficirter Ratten zu verlängern vermochte.

Endlich hat Ehrlich (77) mit Weinberg noch etwa 50 verschiedene Substitutionen des Trypanroths untersucht, unter denen sich einige fanden, die Naganatrypanosomen stärker als dieses beeinflussten. Einer dieser Stoffe, Amidotrypanroth, ist R. Koch zur Erprobung auf die Expedition nach Ostafrika mitgegeben worden.

Triphenylmethanfarbstoffe

sind zuerst von Wendelstadt (65) bei experimenteller Naganainfection von Ratten versucht worden. Er fand Fuchsin S ohne Wirkung, Anilinviolett (Methyl B B) und Patentblau V N verlängerten das Leben der

Digitized by Google

Thiere um 3—5 Tage. Am wirksamsten erwies sich das Malachitgrün, ein Tetramethyldiamidotriphenylmethan. In vitro zeigte es schon in Lösung von 1 : 2000 zerstörende Wirkung auf die Trypanosomen. Im Thierkörper beseitigte es in Menge von 1 ccm einer Lösung von 1 : 500 — 800 in 48 Stunden die Parasiten aus dem Blute und verlängerte das Leben im günstigsten Falle auf 41 Tage.

Störend war die starke Giftwirkung des Malachitgrüns, die schon auf wenige intravenös oder intraperitoneal gegebene Tropfen der 2promill. Lösung den Tod herbeiführte. Subcutan war es etwas weniger gefährlich, machte aber unangenehme Nekrosen. Nach den mikroskopischen Bildern erwies es sich als ein Blutgift, und verschuldete als solches bisweilen den Tod von Thieren, die mit geringem oder ohne Trypanosomenbefund zu Grunde gingen. Von einer Anzahl dem Malachitgrün nahestehender Stoffe gab Malachitgründisulfosäure mit Hinausschiebung des tödtlichen Ausganges um 8—10 Tage die verhältnissmässig besten Ergebnisse, sulfurirtes Malachitgrün, Lichtgrün S. F. gelblich und bläulich, verzögerten den Tod nur um 3—4 Tage. Leukodisulfomalachitgrün und Säuregrün M waren wirkungslos.

Dagegen gelang es Wendelstadt (103) gemeinsam mit Frl. Fellmer weiterhin im Brillantgrün, dem Sulfat des Tetraaethyldi-p-amidotriphenylcarbinols, einen dem Malachitgrün erheblich überlegenen Farbstoff zu entdecken. 1 ccm einer 0,5procentigen Lösung unter die Haut oder einer 0,4—0,5promilligen in den Bauchfellraum gespritzt, brachte bei stark naganainficirten Ratten fast regelmässig in 24—30 Stunden die Trypanosomen zum Verschwinden aus dem Blute, und zwar soweit, dass auch grössere Blutmengen nicht mehr infectiös waren. Die Wirkung war jedoch nur vorübergehend, denn nach 6—7 Tagen traten die Parasiten im Blute wieder auf und führten den Tod herbei. Durch wiederholte Anwendung des Farbstoffes liess sich das Leben aber bedeutend (bis zu 72 Tagen) verlängern. Bei einem Hunde, der reichlich Naganatrypanosomen im Blute hatte, wirkten 2 subcutane Brillantgrüninjectionen wenig oder garnicht, was die Autoren daraus erklären, dass der Farbstoff bei dem sehr fetten Thier nur mangelhaft resorbirt war.

Vorbehandlung mit Brillantgrün hatte nur eine incubationsverlängernde Wirkung und auch die nur, wenn es längstens 6 Stunden vor der Infection gegeben wurde.

Auch die Trypanosomen des Mal de Caderas wurden durch Brillantgrün vorübergehend aus dem Blute entfernt. Eingehende Versuche sind darüber nicht angestellt.

Störend waren auch am Brillantgrün die Nebenwirkungen, die — wenn auch nicht ganz so stark wie beim Malachitgrün — zu örtlichen Hautnekrosen und bei längerer Anwendung zu Blutveränderungen führten.

In grösserem Umfange sind dann von Dr. phil. Krause und mir (110) Triphenylmethanfarbstoffe auf ihren Einfluss auf Trypanosomen geprüft worden, wobei wir, in gleicher Weise wie Nicolle und Mesnil, für die Benzidinfarbstoffe, von dem Gedanken ausgingen, wenn möglich

Digitized by Google

den Zusammenhang zwischen chemischer Constitution und Wirksamkeit aufzufinden.

Die Stoffe wurden zunächst nur auf ihre Heilwirkung untersucht, indem sie stark tsetseinficirten Ratten von 150—200 g in Menge von 1—2 ccm 0,5 proc. wässeriger Lösung unter die Haut gespritzt wurden. Dabei wurden 6 wirksame Körper neu gefunden: Victoriablau 4 R badisch, Neu-Victoriablau B, Methylviolett, Kristallviolett, Alkaliviolett L. R., Fuchsin I Dt. und ausserdem ein Diphenylmethanfarbstoff, das Auramin. Während die anderen Farbstoffe aber nur geringe Lebensverlängerung bewirkten, liess sich mit Victoriablau und Krystallviolett ähnliches erreichen wie mit Malachitgrün und Brillantgrün; Fuchsin, das Chlorhydrat des Triamidodiphenylmethan-m-Tolylcarbinols übertraf dagegen auch diese. Es zeigte nicht nur eine stärkere trypanosomenschädigende Wirkung, sondern war vor allem auch viel weniger giftig. Im Gegensatz zum Krystallviolett und Victoriablau, die zu Hautnekrosen, Abmagerung und Blutzerfall führten, konnte Fuchsin den Thieren wochen- und monatelang auch in grossen Dosen[1]) eingespritzt werden, ohne dass es, abgesehen von örtlicher Reizung, zu schwereren Störungen kam. Allerdings war auch Fuchsin nicht imstande, bei einmal ausgebrochener Krankheit Dauerheilung zu bewirken. Wurde die Behandlung abgebrochen, so traten stets Rückfälle ein, die zum Tode führten. Demgegenüber gelang mit ziemlicher Sicherheit die Verhütung der Infection, wenn der Farbstoff gleichzeitig, örtlich getrennt, mit dem Infectionsmaterial verabfolgt wurde.

Kürzlich hat auch Ehrlich (77, S. 236 ff.), seine Versuche mit basischen Triphenylmethanfarbstoffen bei Naganamäusen mitgeteilt, in denen eine grosse Anzahl von Körpern geprüft und angestrebt wurde, durch Substitutionsveränderungen stark parasiticide und dabei möglichst wenig reizende und giftige Substanzen zu gewinnen. Am geeignetsten erwies sich ihm bisher das Parafuchsin. Dieses wurde in Menge von 1 ccm 1promilliger Lösung für 20 g Thier bei Mäusen und Ratten angewendet. Bei einmaliger Einspritzung liess es Heilung „so gut wie nie“ erzielen, dagegen gelang dies „nicht gar zu selten“ bei Wiederholung der Behandlung.

---

1) Herr Geheimrath Ehrlich nennt in einer Fussnote seiner Mittheilung (77, S. 281) die von uns gegebenen Fuchsinmengen „verwunderlich hohe“. Da ich für den experimentellen Theil unserer Arbeit allein verantwortlich bin, möchte ich dem gegenüber hier darauf hinweisen, dass es sich in den veröffentlichten Protokollen, auf die sich Herr Geheimrath Ehrlich anscheinend bezieht, lediglich um solche über einige Versuche handelt, die sich auf den Vergleich des Fuchsins mit den anderen bisher am wirksamsten befundenen Stoffen (Trypanroth u. s. w.) bezogen. Da nun Herr Geheimrath Ehrlich das Trypanroth Mäusen in Mengen von 0,3 ccm der 1procentigen Lösung gegeben hatte, war in dieser Versuchsreihe von vornherein die gleiche Dose auch für das Fuchsin vorgeschrieben. In meinen anderen Versuchen, deren Protokolle nicht im einzelnen aufgeführt sind, wurde die Dosirung des Fuchsins natürlich mehrfach gewechselt. Grosse Dosen wurden allerdings z. Th. auch hierbei gegeben, um festzustellen, wie weit die relative Ungiftigkeit des Fuchsins gehe, die ja einen seiner Hauptvorzüge gegenüber anderen Triphenylmethanfarbstoffen bildet.

Digitized by Google

Die störenden Nebenwirkungen (Induration an der Injectionsstelle mit bisweilen folgender Nekrose) veranlassten Ehrlich, das Mittel per os in Form von Gebäck, das mit einer alkoholischen Oelsäure-Parafuchsinlösung (1 : 10 : 90) versetzt war, zu geben. Dieses Verfahren bewährte sich gut, und es gelang, Mäuse so zu heilen. Ehrlich empfiehlt daher die Parafuchsindarreichung per os auch für die menschliche Trypanosomiasis, etwa in Menge von 1,0 g pro die, als Schutz- und Heilmittel.

Auch Krause und ich hatten unter anderen zur Fuchsingruppe gehörenden Farbstoffen Parafuchsin verwandt. Auf Grund der Ehrlich'schen Mittheilung habe ich es dann noch weiter bei einer grösseren Zahl von Thieren geprüft, ohne jedoch bisher einen Vorzug gegenüber dem von uns zuerst benutzten Fuchsinpräparat zu finden. Im besonderen gelang es auch mit Parafuchsin in keinem Falle, die mit meinem Naganastamme inficirten Thiere selbst mit häufig wiederholten Einspritzungen dauernd zu heilen.

In der Praxis ist von Triphenylmethanfarbstoffen bisher anscheinend nur das Brillantgrün versucht worden. Kopke (28) spritzte es einem Schlafkranken mit schweren Hirnerscheinungen in Menge von 10 Tropfen einer 0,5 procent. wässerigen Lösung intraarachnoideal ein. Eine Wirkung zeigte sich nicht, sie war auch bei dem hoffnungslosen Zustande nicht mehr zu erwarten. Der Kranke starb nach einigen Wochen. Bei einem Affen verursachten 10 Tropfen 0,5 procentiger Lösung in den Rückenmarkscanal gespritzt anscheinend starke Schmerzen, hinterliessen sonst aber keine Störungen. Kopke empfiehlt diese Anwendungsweise in Verbinbindung mit subcutanen Atoxyleinspritzungen für die menschliche Trypanosomiasis. Er ist ferner auch mit Versuchen der subcutanen Brillantgrünanwendung beschäftigt.

Von **Farbstoffen anderer Gruppen** haben Neave (111) und Balfour (52) das Chrysoidin, Phenylazo-m-Phenylendiamin, für die Trypanosomenbehandlung angewendet. Die Grundlage dafür bildete die Beobachtung Balfour's, der den Farbstoff für Fische auch in starker Verdünnung schnell tödtlich wirkend fand, ebenso noch in einer Lösung von 1 : 200000 für den Embryo des Schistosomum haematobium. Da Chrysoidin zudem eine starke Affinität zum Centralnervensystem hat, schien ein Versuch gegen die Trypanosomiasis mit ihren in der Schlafkrankheit besonders deutlichen Beziehungen zu diesem Organsystem berechtigt, zumal das Mittel für Kaninchen und Hunde wenig oder garnicht giftig war. Unter dem Mikroskop wirkte eine Lösung von 1 : 500 fast augenblicklich abtödtend auf Trypanosomen. In Verdünnung von 1 : 6000 starben sie theils in 5, theils erst in 45 Minuten ab. Bei Thierversuchen an Hunden, Affen u. s. w. enttäuschte der Farbstoff. Er veränderte zwar die Form der Parasiten und verringerte ihre Zahl, vermochte aber den tödtlichen Ausgang nicht hinauszuschieben. Allerdings waren die Versuchsthiere mit einem von Maulthieren stammenden, wahrscheinlich mit dem Tr. dimorphon identischen Trypanosoma inficirt, und jenes hat sich auch gegen andere wirksame Chemikalien ganz besonders widerstandsfähig gezeigt.

Digitized by Google

Besser war die Wirkung gegen das Tr. gambiense. Hier hat es Neave als erster bei einem jungen Ugandaneger im ersten Stadium der Trypanosomiasis versucht. Er gab kleine Dosen (bis zu 0,5 gran) täglich bis zweimal wöchentlich mit dem Erfolge, dass nach einigen Wochen die vorher stets reichlichen Trypanosomen aus den Lymphdrüsen beseitigt wurden, während zugleich der Ernährungszustand und das Allgemeinbefinden aufs Günstigste beeinflusst wurden. Nach dem Aufhören der regelmässigen Chrysoidinanwendung stellten sich aber Rückfälle ein. Neave hatte jedoch den Eindruck, dass der Farbstoff dem Arsen und Trypanroth überlegen sei, und empfiehlt ihn für weitere Versuche.

Balfour, der den Kranken Neave's weiterbehandelte, fand dessen Blut auch in der anscheinend parasitenfreien Zeit bei Verimpfung infectiös. Auch er konnte feststellen, dass die Chrysoidinwirkung nur vorübergehend und an die Fortgabe des Mittels gebunden war. Ein Vortheil des Farbstoffes gegenüber dem Trypanroth war seine geringe örtliche Reizwirkung. Dagegen wirkte er ebenso wie dieses schädigend auf die Nieren. Bei einem mit dem Blute des Kranken inficirten Affen war die Chrysoidinwirkung sehr ähnlich. Auch Balfour empfiehlt weitere Versuche. Ehrlich (77, S. 282) fand Chrysoidin bei kleinen Naganathieren wirkungslos.

Unter den von Krause und mir (110) untersuchten Farbstoffen erwiesen sich auch ein Akridinfarbstoff, das Phosphin, dessen protozoenschädigende Wirkung schon Tappeiner (cit. 105, S. 424) veranlasst hatte, es als Chininersatz gegen Malaria zu versuchen, und ein Oxazinfarbstoff, das Neumethylenblau-N, als wirksam gegen Tsetsetrypanosomen in Ratten. Es gelang jedoch nur, eine mässige Lebensverlängerung mit diesen Stoffen zu bewirken, während Ehrlich (77, S. 282) und Shiga mit diesen Farbstoffen keinerlei Erfolg erzielen konnten. Auch unter zahlreichen Farbstoffen anderer Art (farbige Alkaloide u. s. w.) fand Ehrlich keinen von nennenswerther schädlicher Wirkung auf Trypanosomen.

Der Vollständigkeit wegen sei daran erinnert, dass der Chinonimidfarbstoff Methylenblau von Laveran und Mesnil, Voges u. a. bei verschiedenen Trypanosen erfolglos angewendet worden ist.

Der Gedanke lag nahe, eine **combinirte Behandlung** mit mehreren der wirksamen Mittel zu versuchen. In dieser Beziehung hat sich die Verbindung von Arsenpräparaten und Farbstoffen am wirksamsten gezeigt.

Laveran (107 u. 112) hat zuerst arsenige Säure und Trypanroth neben einander gegeben. So gelang es ihm, Surra und Mbori bei Ratten und Mäusen — wenn auch nicht regelmässig und erst durch wiederholte Einspritzungen — endgültig zu heilen. Auch bei einer Hündin gelang dies; ebenso bei 2 Dourinehunden. Von besonderem Interesse ist jedoch, dass auch mit Tr. gambiense inficirte Ratten, Hunde und selbst Affen anscheinend geheilt werden konnten. Laveran empfahl deshalb diese Behandlung auch für die menschliche Trypanosomiasis.

Thomas und Breinl (26) haben mit Vortheil Atoxyl und Trypan-

Digitized by Google

roth angewandt, womit sie selbst bei dem schwer beeinflussbaren Tr. dimorphon Verschwinden der Parasiten, Gewichtszunahme u. s. w. bei den Versuchsthieren erreichten. Ueber Dauerheilung ist nicht berichtet.

Es darf nicht unerwähnt bleiben, dass auch gegentheilige Erfahrungen mit der Arsen-Trypanrothcombination gemacht sind. Brumpt und Wurtz (113) behandelten 6 Affen (Makaken und Bisamaffen), die mit Tr. gambiense inficirt waren. Die Thiere starben sämmtlich und fast durchweg konnten die Parasiten nicht einmal vorübergehend aus dem Blute beseitigt werden. Ebenso fand de Magalhaes (114) bei Tr. gambiense-Infection von Ratten die Arsen-Trypanrothbehandlung mit wenig Ausnahmen wirkungslos.

Franke (42) konnte Mal de Caderas-Kaninchen und einen -Affen (Cercopithecus callitrichus) heilen.

Arsenik und Brillantgrün haben Wendelstadt und Fellmer (103 u. 44) combinirt, indem sie Naganaratten zunächst 3 Farbstoffeinspritzungen und dann täglich 1 mg Arsenik verabfolgten. Sie heilten so eine von 20 Ratten; ferner auch einen Affen (Macacus), der durch etwa 6 Monate Brillantgrün und Arsenik erhalten hatte.

Ich (110) habe durch Krystallviolett und arsenige Säure Tsetseratten nicht heilen können.

Gute Erfolge sahen Nicolle, Mesnil und Aubert (108) bei combinirter Verwendung von Atoxyl und p-Diamidodiphenylharnstoff + H-Säure gegen Tr. gambiense-Infection bei Ratten und Affen, von denen eine Anzahl allem Anschein nach dauernd geheilt wurde. Die Autoren empfehlen daher diese Combination auch für die Schlafkrankheit wenigstens bei Negern, bei denen die Hautverfärbung durch den Farbstoff nicht so ins Gewicht fällt.

Auch die Verbindung von Atoxyl und Fuchsin scheint nicht aussichtslos zu sein, worauf auch Ehrlich (77, S. 281) hinweist.

Atoxyl mit nachfolgenden kleinen Sublimatgaben haben Moore, Nierenstein und Todd (125) Tsetseratten mit Erfolg gegeben.

Auf die Ursache der Erfolge dieser empirisch gefundenen combinirten Behandlungsart hat ganz neuerdings eine interessante Entdeckung Ehrlich's (77, S. 313) Licht geworfen. Er und seine Mitarbeiter beobachteten nämlich, dass die Trypanosomen in Thieren, die lange mit demselben Mittel behandelt wurden, allmählich immer weniger beeinflusst werden konnten. Es liess sich durch Ueberimpfung solcher Trypanosomen auf andere Thiere nachweisen, dass es sich hierbei nicht um einen veränderten Zustand des Wirthsthieres, sondern um eine erworbene Eigenschaft der Protozoen selbst handelte, die sich auf ihre weiteren Generationen forterbte. Auf diese Weise konnten nämlich gegen Arsen und gegen verschiedene Farbstoffe gefestigte Trypanosomenstämme durch viele Thiere fortgezüchtet werden, und zwar war diese Festigkeit specifisch begrenzt und nur für eine bestimmte Körpergruppe gültig.

Die praktische Tragweite dieser Entdeckung liegt auf der Hand. Sie zwingt zu einem Wechsel der Medication, sobald ein Nachlass in der Wirkung auf die Trypanosomen eintritt, was ziemlich frühzeitig (schon nach Wochen) der Fall sein kann. Ferner empfiehlt sie von

Digitized by Google

vornherein die Anwendung mehrerer Mittel, die an verschiedenen Stellen des Protoplasmas der Trypanosomen ihren Angriffspunkt haben, damit der befallene Körper so schnell und schonend wie möglich von den Parasiten endgültig befreit wird (vergl. 77, S. 343).

Aus diesem Verhalten erklärt sich auch die in den vorstehend berichteten Thierversuchen und practischen Erfahrungen wiederholt hervortretende, zum Theil sehr hochgradige Verschiedenheit der Erfolge, die verschiedene Forscher gegen dieselbe Trypanosomenart mit demselben Mittel erreichten, und die bisher ganz unverständlich war. Dass sie nichts mit der Virulenz der verwendeten Protozoenstämme zu thun hat, wie Brumpt und Wurtz (113) annahmen, hat schon Franke (42) nachgewiesen, der zwei Trypanosomenstämme hatte, die beide hochgradig virulent für Mäuse waren, aber vom Trypanroth und Arsen ganz verschieden beeinflusst wurden.

Die practische Verwendung der wirksamen Farbstoffe ist bisher sehr gering gewesen. Ueber ihren Gebrauch gegen die durch Trypanosomen verursachten Viehseuchen liegen meines Wissens noch keine Mittheilungen vor, die Benutzung bei der menschlichen Trypanosomiasis beschränkt sich auf wenige Fälle (Balfour, Kopke), die so spärlich sind und z. Th. so spät und so wenig einheitlich behandelt wurden, dass keine Schlüsse aus den Ergebnissen zu ziehen sind. Jedenfalls werden noch viele Erfahrungen, besonders auch über die Nebenwirkungen bei grossen Thieren (und beim Menschen) zu sammeln sein, ehe über den practischen Werth der Farbstofftherapie ein abschliessendes Urtheil abgegeben werden kann.

Es erübrigt nun noch die Beantwortung der Frage nach der **Art der Wirkung** der chemischen Mittel auf die Trypanosomen im Thierkörper.

Am nächstliegenden ist hier die Annahme einer unmittelbaren Einwirkung des resorbirten Stoffes auf die Parasiten, d. h. eine Wirkung, wie wir sie unter dem Mikroskop beobachten können. Hier sieht man, z. B. bei Zusatz eines Tropfens einer schwachen Arseniklösung (etwa 1 : 1000—2000) zu trypanosomenhaltigem Blute, eine fast augenblickliche Lähmung und Abtödtung der Parasiten. Es wäre jedoch verfrüht, hieraus ohne Weiteres auf einen Einfluss auch im Thierkörper zu schliessen. Wie sehr die Versuche, mit ausserhalb des Thierkörpers stark wirkenden Desinficientien auch in diesem zu wirken, bei bakteriellen Infectionen versagt haben, ist ja allgemein bekannt. Auch bei Trypanosen hat man mit einer grossen Reihe von Stoffen ganz entsprechende Erfahrungen gemacht. Für das Arsen gilt dies jedoch nicht, wie sich aus einer Anzahl von Beobachtungen ergiebt.

So haben Laveran und Mesnil (14 u. 15) sorgfältigst die Einwirkung unter die Haut gespritzter arseniger Säure auf Naganaparasiten im Rattenblut studirt. Sie sahen, dass bereits nach zwei Stunden die Bewegungen der Trypanosomen langsamer wurden, diese selbst wurden unförmig und gingen schliesslich in eine Kugelform über. Ihr Protoplasma nahm eine körnige Beschaffenheit an und löste sich dann auf, ebenso der Kern, so dass man weiterhin nur noch isolirte Geisseln, oft

Digitized by Google

mit daranhängendem Nebenkern fand. Auf diese Weise waren die Trypanosomen nach 4—5 Stunden stark vermindert, nach 24 Stunden völlig verschwunden.

Uebereinstimmend damit schildern Thomas und Breinl (26) den Einfluss des Atoxyls. Nach 4—5 Stunden erschienen die Parasiten z. Th. geschwollen, ihre Beweglichkeit nahm allmählich bis zur völligen Lähmung ab. Das Protoplasma veränderte sein Aussehen, Granula und Vacuolen traten darin auf. Die Form der Parasiten wurde drachen- und kaulquappenähnlich. Nach 18 Stunden waren die Trypanosomen in der Regel vollständig beseitigt.

Aehnlich ist die Wirkung von Farbstoffen. Vom Trypanroth erwähnen das Laveran und Mesnil (15), sowie Thomas und Breinl (26). Allerdings sahen sie den Einfluss sehr viel langsamer vor sich gehen. Häufig waren 48 Stunden und länger nöthig, um die Trypanosomen zum Verschwinden aus dem Blute zu bringen.

Mesnil und Nicolle (71, S. 523) beschreiben entsprechende Veränderungen (Beweglichkeitsabnahme, Form- und Protoplasmaveränderungen, Abnahme der Kernfärbbarkeit) unter dem Einwirken ihrer Benzidinfarbstoffe in Naganamäusen.

Auch die von Wendelstadt und Fellmer (103) nach Brillantgrünanwendung beschriebenen Formveränderungen lassen sich als Zerstörungsproducte unter der Farbstoffeinwirkung auffassen. Im Besonderen entspricht die Cystenbildung in den Parasiten den Beobachtungen anderer Autoren[1]) und dürfte entsprechend der Ansicht dieser wohl eher als Degenerationszeichen aufzufassen sein, denn als Charakteristikum einer Dauerform, wie Wendelstadt und Fellmer vermuthen. Gegen diese Annahme spricht ferner das häufige Vorkommen solcher „cystischer" Formen auch da, wo von Schwierigkeiten für die Erhaltung der Art keine Rede sein kann. So habe ich sie ausserordentlich häufig beim Tr. gambiense in ganz unbehandelten Thieren gesehen; dasselbe zeigt eine Zeichnung im Report on sleeping sickness in Uganda. IV. London, November 1903, die Tr. gambiense im Herzblute eines Affen wiedergiebt.[2])

Gegen die Annahme einer unmittelbaren abtödtenden Wirkung haben sich bezüglich des Trypanroths jedoch Ehrlich und Shiga (41) ausgesprochen, weil sie in vitro selbst bei Zusatz von 0,5 pCt. des Farbstoffs keine Einwirkung auf Trypanosomen sahen. Sie erklären die Wirkung im Thierkörper deshalb so, dass sich unter dem Einfluss des Trypanroths erst in diesem antiparasitäre Reactionsstoffe bilden, die die Trypanosomen vernichten.

Der Voraussetzung Ehrlich's und Shiga's stehen bis zu einem gewissen Grade die Angaben Thomas' und Breinl's (26) entgegen, die auch in vitro einen mikrobiciden Einfluss des Trypanroths auf Trypanosomen verschiedener Art, wenn auch erst nach mehreren Stunden, fest-

---

1) In diesem Sinne hat sich auch M. Mayer (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1906. Bd. 10 S. 96) in einer Discussionsbemerkung zu dem Vortrage Wendelstadt's über seine Farbstoffversuche ausgesprochen.

2) Vergl. bei Martini: Trypanosomenkrankheiten u. s. w. Jena 1907. Tafel I.

Digitized by Google

stellen konnten. Auch Laveran und Mesnil (15) erwähnen eine geringe parasiticide Wirkung des Trypanroths in vitro. Diesem graduellen Unterschiede würde ja auch die bereits erwähnte, dem Arsen gegenüber erheblich langsamere, Wirkung in vivo entsprechen. Scheint demnach auch die Voraussetzung Ehrlich's und Shiga's nicht einwandfrei erwiesen, so ist ihre Vermuthung selbst durch die genannten englischen Autoren experimentell bestätigt worden. Diese konnten nämlich durch regelmässige Trypanrotheinspritzungen bei einer Ziege trypanosomenschädliche Stoffe erzeugen. Das Ziegenserum bekam allmählich auf Trypanosomen in vitro deformirend wirkende Bestandtheile, die auch im Thierkörper antiparasitär wirkten und das Leben der Versuchsthiere zu verlängern vermochten.

Diesem positiven Ergebnisse gegenüber fällt das negative Halberstädter's (43), der unter einem anderen Gesichtspunkte versuchte, durch Zusatz einer grösseren Menge Blut eines mit Trypanroth behandelten Thieres zum Impfmaterial Incubationsverlängerung zu erzielen, weniger ins Gewicht.

Wir werden also neben einer unmittelbaren parasiticiden Wirkung mit einer indirecten, durch Reactionsproducte vermittelten, zu rechnen haben.

Hierzu kommt eine weitere mittelbare Wirkungsart, die Phagocytose. Die bedeutsame Rolle der Phagocyten in dem Mechanismus der Immunität ist von Laveran und Mesnil (15) bei dem Rattentrypanosoma überzeugend klargelegt worden. Diese Beobachtungen legten die Vermuthung nahe, dass auch bei der Heilung der Trypanosen Leukocyten in der Beseitigung der Parasiten mitwirken.

Dazu kam die Thatsache, dass eine Zunahme der mononucleären Leukocyten ein regelmässiger Befund bei der menschlichen Trypanosomiasis ist, der analog den Erfahrungen bei bakteriellen Infectionen wohl nur im Sinne einer Abwehrreaction des Körpers zu deuten ist. Die Feststellungen Laveran's und Mesnil's nach Anwendung arseniger Säure bei Naganaratten enttäuschten etwas. Es liess sich nämlich nur bisweilen eine leichte Leukocytose beobachten. Die Aufnahme beweglicher Trypanosomen durch Phagocyten sahen diese Autoren nicht, dagegen oft Parasitenreste in Leukocyten eingeschlossen. Sie kamen zu dem Schlusse, dass nur todte oder bereits geschädigte Parasiten der Phagocytose verfallen.

Ausgesprochener waren die Befunde Thomas' und Breinl's (26), die unter dem Einflusse des Atoxyls nach etwa 6—7 Stunden eine erhebliche Zunahme der Leukocyten eintreten sahen. Oft traten ganze Gruppen der grossen einkernigen weissen Blutkörperchen auf. Bei mit Tr. gambiense inficirten Affen stellten sie Leukocytenzunahme auch durch Zählung fest und sahen beispielsweise Anstieg der weissen Blutkörperchenzahl von 7200 auf 25 200 (8 Stunden nach 0,8 ccm 10 proc. Atoxyllösung), ja sogar auf 46 000 (48 Stunden nach der Einspritzung). Mit dieser Zunahme fiel ein ziemlich plötzliches Verschwinden der Trypanosomen zusammen, so dass diese sich innerhalb einer Stunde von 40 auf 2—3 und weniger im Gesichtsfelde verminderten. Von der 9. bis

Digitized by Google

16. Stunde ab verschwanden sie dann allmählich, so dass sie nach etwa 18 Stunden beseitigt waren. Den Vorgang der Phagocytose selbst konnten die Forscher bei drei Gelegenheiten beobachten, dabei sahen sie einmal einen noch lebenden, aber schon ziemlich bewegungslosen Parasiten, sonst nur todte aufgenommen werden.

Ausgehend von dem danach unzweifelhaften Einfluss der Leukocyten auf den Untergang der Trypanosomen haben sie durch leukocytotische Mittel (Nucleinsäure, Colchicin u. a.) allein oder im Anschluss an Trypanroth- oder Arsengaben eine Heilung angestrebt, ohne jedoch befriedigende Wirkung zu sehen.

Auch Wendelstadt und Fellmer (103) haben ihren Brillantgrün- und Arsenikinjektionen Nucleinsäure zur Erhöhung der Leukocytenzahl zugesetzt. Sie berichten ebenfalls von Befunden, die auf Phagocytose deuten, und zwar sahen sie neben Involutionsformen auch normale Parasiten in Leukocyten eingeschlossen.

Mesnil und Nicolle (71, S. 523) konnten nach Anwendung von Benzidinfarbstoffen gleichfalls Leukocytose und phagocytotische Vorgänge feststellen.

Auch Uhlenhuth (24) und seine Mitarbeiter bemerkten bei atoxylbehandelten Ratten, die mit Dourine inficirt waren, eine mit dem Verschwinden der Trypanosomen zeitlich zusammenfallende starke Leukocytose.

Ich kann diese Beobachtungen durchaus bestätigen. Ich habe nach Anwendung von Arsenpräparaten und aller Farbstoffe, die eine deutliche antiparasitäre Wirkung hatten, fast regelmässig eine mehr oder minder starke Zunahme der Leukocyten gesehen. Der Versuch, diese Zunahme zahlenmässig festzulegen, gelang nicht, weil den Ratten, die ich hauptsächlich als Versuchsthiere benutzte, nicht wiederholt für die Zählungen ausreichende Blutmengen entnommen werden können, ohne dass sie geschädigt, und dadurch die Ergebnisse der Behandlungsversuche beeinträchtigt werden. Aber auch ohnedem liess sich im frischen und gefärbten Blutpräparat die Leukocytose überwiegend zweifelsfrei erkennen. Das frische Blutbild erinnerte in einzelnen Fällen fast an das der Leukämie bezüglich der Menge der weissen Blutkörperchen. Im gefärbten Präparate habe ich gelegentlich auch auf Phagocytose zurückzuführende Bilder gesehen.

Es ist noch eine Vermuthung Nissle's (115) über die Wirkungsart der Trypanosomenmittel zu erwähnen. Er stellte durch Zählung fest, dass bei kleinen mit verschiedenen Trypanosomenarten inficirten Thieren gleichzeitig mit dem Verschwinden der Parasiten — gleichgültig ob medicamentös hervorgerufen oder spontan eingetreten — eine ausserordentliche Abnahme der rothen Blutkörperchen stattfand, die Millionen für den cmm betrug. Da er nun andererseits nachweisen konnte, dass z. B. Trypanroth im Körper gesunder Mäuse einen hämolytischen Stoff erzeugte, und da er auch durch arsenige Säure bei uninficirten Mäusen ziemlich erhebliche Erythrocytenverminderung erzielte, so vermuthet er, dass es die gleichen, von Körperzellen reactiv gebildeten Substanzen seien, die Trypanosomen wie rothe Blutkörperchen vernichten, wobei

Digitized by Google

vielleicht in Betracht komme, dass beides thierische Zellen sind, die in derselben Nährflüssigkeit leben. Er wirft die Frage auf, ob nicht vielleicht die hämolytische Wirkung eine unerlässliche Begleiterscheinung der antiparasitären sei.

Dass eine Anzahl trypanosomenschädigender Mittel (z. B. Malachitgrün, Toluylendiamin u. a.) zugleich Blutgifte sind und hämolytisch wirken, ist ohne weiteres zugegeben. Dagegen beweist schon das Arsen, dass die parasiticide Wirkung auch ohne hämolytische möglich ist, die Frage Nissle's also verneint werden muss. Um einige Beispiele dafür anzuführen, sei auf die Blutkörperchenzählungen Lingard's (27) bei surrakranken Pferden verwiesen, aus denen hervorgeht, dass das Verschwinden der Trypanosomen aus dem Blute keineswegs mit einer Erythrocytenabnahme zeitlich zusammenfällt, im Gegentheil sind garnicht selten Zunahmen verzeichnet. Dasselbe lässt sich unzweifelhaft aus den Blutbefunden von Greig und Gray (88) bei mit Arsen behandelten Schlafkranken erkennen.

Nach dem jetzigen Stande unseres Wissens lässt sich also sagen, dass die Wirkung trypanosomenschädigender Stoffe sich zusammensetzt aus der unmittelbaren Beeinflussung der Parasiten, aus der Auslösung mikrobicider Reactionsproducte des Körpers und aus der Anregung der Phagocytose.

Aus der erwähnten Beobachtung Ehrlich's über erworbene specifische Festigkeit einzelner Trypanosomenstämme gegen chemische Mittel ergibt sich, dass die unmittelbare Einwirkung oder die der specifischen Reactionsproducte das Wesentlichste sein muss, und die Phagocytose sich wahrscheinlich nur auf vorher so geschädigte Protozoen erstreckt.

Eine weitere Frage von Bedeutung ist: Wie sind die bei allen Behandlungsarten mehr oder weniger regelmässig und schnell auftretenden **Rückfälle** zu erklären?

Zwei Möglichkeiten liegen da nahe:

1. Es giebt Stellen im Körper, an denen die Parasiten gegen die Einwirkung der ihnen schädlichen Stoffe geschützt sind, und von wo aus sie dann nach Abbau und Ausscheidung dieser Substanzen den Thierkörper von Neuem überschwemmen, oder

2. die Trypanosomen bilden widerstandsfähige Formen, ähnlich gewissen Formen der Malariaparasiten, die sich — wie diese dem Chinin gegenüber — gegen die parasiticiden Stoffe resistent verhalten.

Erstere Annahme finden wir bei Laveran und Mesnil (15), ohne dass jedoch Beweise dafür erbracht sind. Solche wurden später scheinbar von Kopke (89) und de Magalhaes (116) geliefert, die bei Schlafkranken Methylenblau und Jod nach Eingabe durch den Mund oder unter die Haut in der Lumbalflüssigkeit nicht nachweisen konnten und daraus schlossen, dass die Meningen für Arzneistoffe undurchlässig seien. Diese an sich schon von vornherein wenig wahrscheinliche Annahme, hat sich auf Grund der Befunde Mastbaum's, der Atoxyl (bezw. Arsen) in der Hirnrückenmarksflüssigkeit nachweisen konnte, als irrig erwiesen.

Nicolle und Mesnil (71, S. 525) fanden bei einer mit o-Dichlorbendizin + H-Säure behandelten Naganamaus durch Verimpfung im Gehirn

Digitized by Google

Trypanosomen, während Blut, Leber, Milz und Nieren von solchen frei waren.

Ich habe von einer Tsetseratte, die durch Fuchsineinspritzungen anscheinend trypanosomenfrei gemacht war, Herzblut, Milz, Leber und Knochenmark auf Mäuse verimpft, wobei sich Blut und Milz nicht infectiös erwiesen, während Leber und Knochenmark noch Trypanosomen enthielten.

Bei einer atoxylbehandelten Maus fanden sich ausschliesslich in der Leber noch Trypanosomen, während Blut und alle anderen Organe nicht mehr infectiös waren.

In 5 weiteren analogen Versuchen war 2mal das gesammte verimpfte Material nicht mehr infectiös (1mal nach Atoxylbehandlung, 1mal nach Präventivanwendung von Fuchsin), 3mal erwies sich das mikroskopisch parasitenfreie Blut als noch trypanosomenhaltig. Diese Versuche fallen daher für die Beurtheilung der vorliegenden Frage aus.

Natürlich lässt sich aus den spärlichen Versuchen nichts Weitergehendes schliessen, doch kann man daran denken, dass die Trypanosomen in gewissen Organen geschützt sind. Bei den Triphenylmethanfarbstoffen wäre das vielleicht dadurch verständlich, dass diese unter der reducirenden Wirkung der Gewebe in unwirksame Leukoverbindungen umgewandelt werden. Für diese Annahme spräche z. B. beim Fuchsin der Gegensatz zwischen seiner sicheren vorbeugenden Wirkung und dem Versagen als Dauerheilmittel nach ausgebrochener Krankheit. Es ist eben nur im Stande, die Trypanosomen zu vernichten, die noch nicht in die Organgewebe vorgedrungen und ihm deshalb in seiner wirksamen Form noch zugänglich sind[1]). Auch die Ueberlegenheit gewisser Benzidinfarbstoffe für die Erreichung endgültiger Heilungen stützt diese Vermuthung; fanden doch Nicolle und Mesnil (71), gerade die Farbstoffe dieser Gruppe am wirksamsten, die Thiere am stärksten und dauerhaftesten färbten, also unverändert in die Gewebe gelangten. Aehnliches gilt für das Atoxyl, das ausserordentlich langsam aus dem Körper ausgeschieden wird. Mit Versuchen zur Klarlegung dieser Verhältnisse bin ich z. Zt. noch beschäftigt.

Für die zweite oben angedeutete Erklärung der Rückfälle, die mehrfach vermuthungsweise ausgesprochen ist, findet sich als greifbarer Anhalt die Angabe Wendelstadt's und Fellmer's (103), die in den cystischen Formen, die sie nach Brillantgrünbehandlung im Blute von Naganaratten sahen, eine Art Dauerform der Trypanosomen vermutheten. Ich habe bereits oben gesagt, dass und weshalb ich diese Cystenbildung

1) Dadurch, dass es Ehrlich (77, S. 281) gelungen ist, vereinzelte seiner Naganamäuse auch nach ausgebrochener Krankheit durch Parafuchsin vollkommen von Trypanosomen zu befreien, verliert diese Vermuthung an Wahrscheinlichkeit. Ehrlich (S. 313) weist auf die schnelle Ausscheidung des Fuchsins aus dem Körper hin. Die Annahme, dass dieser Umstand für die Erklärung der im allgemeinen unbefriedigenden Heilwirkung der Fuchsinverbindungen in Betracht kommt, wird gestützt durch die günstigeren Erfolge bei der Verfütterung, wobei der Farbstoff längere Zeit im Körper bleibt. Auch hiermit steht die Ueberlegenheit der Benzidinfarbstoffe und des Atoxyls, die beide sehr langsam den Körper verlassen, im Einklang.

Digitized by Google

in Uebereinstimmung mit anderen Untersuchern eher als Involutionserscheinung auffassen möchte. Auch die von Nissle (117) beschriebenen endoglobulären Dauerformen, die übrigens m. W. keinerlei Bestätigung gefunden haben, können nicht in Betracht kommen, weil sie, wie Nissle selbst angiebt, durch einfache Uebertragung keine neue Erkrankung hervorzurufen vermögen, sondern dazu eines Zwischenwirthes bedürfen.

Wir können demnach auf Grund der bisherigen Beobachtungen die Frage nach der Herkunft der Rückfälle noch nicht entscheiden.

Physikalische Behandlung.

Die erste Anregung für eine physikalische Behandlung der Trypanosomiasis ist meines Wissens von Mense (118) ausgegangen. Dieser empfiehlt den Versuch der Röntgenbestrahlung und zwar unter zwei Gesichtspunkten.

Einmal sieht er in der bei der Schlafkrankheit häufig beobachteten mononucleären Leukocytose eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Blutbilde der Leukämie, über deren Beeinflussung durch Röntgenstrahlen die neuere Literatur zahlreiche günstige Berichte enthält. Ferner glaubt er aus der bekannten spermatozoentödtenden Wirkung der Röntgenstrahlen bei Einwirkung auf die Hoden infolge der Analogien zwischen den einzelligen Blutparasiten und den Samenfädchen an die Möglichkeit einer Vernichtung auch jener.

Mense räth zu der Verwendung in die Tiefe wirkender, mittelharter bis harter Röntgenröhren und zur Bestrahlung der blutbildenden Organe, ferner der Lymphdrüsen, in fortgeschrittenen Fällen auch des Schädels und der Wirbelsäule. In die Praxis hat er seinen Vorschlag anscheinend nicht umgesetzt.

Das, was in der Literatur an Versuchen über Einwirkung von Röntgenstrahlen auf Protozoen mitgetheilt ist, erweckt wenig Hoffnung. So sah z. B. Demarchi (119), der bei Malaria die Milz bestrahlte, keinerlei Beeinflussung der Parasiten. Russ (120) fand, dass Rattentrypanosomen durch starkes Röntgenlicht selbst bei $2^1/_2$stündiger Bestrahlung ganz unbeeinträchtigt blieben. Auch Ross (121), der flüssiges Blut, das zahlreiche bewegliche Trypanosomen enthielt, $^1/_2$—1 Stunde bestrahlte, bemerkte keinen Einfluss.

Dem ersten der Mense'schen Gesichtspunkte vermag ich nicht beizustimmen. Eine Hintanhaltung oder Beseitigung der Leukocytose, in der ich auf Grund der oben angegebenen Beobachtungen eine Abwehrmaassregel des Körpers sehe, würde mir vielmehr nicht zweckmässig erscheinen. Die zweite Erscheinung ist einleuchtender. Gelänge so eine Abtödtung der Typanosomen in den inneren Organen, so könnte es möglich sein, auch die Parasiten zu vernichten, die anderen Behandlungsmethoden infolge ihres Sitzes entgehen.

Aus dieser Erwägung habe ich bei 2 farbstoffbehandelten Tsetseratten die Röntgenbestrahlung versucht. Irgend welche Wirkung auf die Trypanosomen war nicht erkennbar, vielleicht deshalb, weil es sich nur um eine einmalige Belichtung handelte. Für weitere Versuche stand mir bisher kein Röntgenapparat zur Verfügung. Es ist aber nicht ausge-

Digitized by Google

schlossen, dass bei Thieren mit chronisch verlaufender Trypanosomiasis durch häufige Bestrahlung mehr zu erreichen ist; wissen wir doch, dass auch zur Erzielung der völligen Azoospermie bei Meerschweinchen insgesammt eine etwa sechsstündige Bestrahlung erforderlich ist (Albers-Schönberg [122]).

Diese Bestrahlung könnte mit der Anwendung wirksamer chemischer Mittel verbunden werden.

Finsen- und Radiumlicht hat Ross (121) ohne erkennbaren Einfluss auf Trypanosomen in frischen Blutpräparaten einwirken lassen.

Auf Grund der Erfahrung, dass es durch Verwendung gewisser Stoffe, sog. Sensibilisatoren (zumeist sind es fluorescirende organische Farbstoffe) gelingt, auch die tiefer eindringenden langwelligen Lichtstrahlen auf den Thierkörper einwirken zu lassen und Zellschädigungen mit ihnen zu erzielen, kamen Busck und von Tappeiner (123) auf den Gedanken einer Lichtbehandlung blutparasitärer Krankheiten.

Sie versuchten so durch Sonnenlichtbestrahlung nach vorausgegangener Einspritzung sensibilisirender Farbstoffe mit Tr. Brucei inficirte Thiere zu heilen.

Weisse Mäuse, Ratten und Kaninchen erhielten für das kg Körpergewicht 0,05 g Eosin oder Erythrosin intravenös oder subcutan eingespritzt und wurden nach Enthaarung des Rückens (durch Calciumsulfhydrat) der Einwirkung des Sonnenlichts mehrere Stunden lang ausgesetzt. Ein Erfolg wurde nur dann erreicht, wenn die Bestrahlung sich an die Infection unmittelbar anschloss. Die Autoren erklären ihn damit, dass die Trypanosomen wahrscheinlich noch im subcutanen Gewebe, ehe sie in die Blutbahn gelangten, vernichtet wurden, so dass keine Infection zu Stande kam. Setzte die Behandlung dagegen erst am Tage nach der Infection ein, so blieb jede Wirkung aus. Die Ursachen dafür sind folgende: Einmal wird die sensibilisirende Fähigkeit der Farbstoffe im Serum — gegenüber ihrer Lösung in Wasser oder 0,85 proc. NaCl — erheblich herabgesetzt. Wie Busck (124) nachgewiesen hat, liegt dies daran, dass die Sensibilisatoren mit dem Eiweiss des Serums ihre Eigenschaften verändernde Verbindungen eingehen. Ferner vertragen die Thiere die Behandlung sehr schlecht wegen der toxischen Wirkung der erforderlichen hohen Farbstoffgaben und wegen der schädlichen Nebenwirkungen der Belichtung auf den sensibilisirten Körper. Aber selbst wenn sich diese Störungen beseitigen liessen, würde der eingespritzte Farbstoff selbst die Tiefenwirkung des Lichtes und damit Abtödtung der in den tiefer gelegenen Organen befindlichen Tryp. verhindern, weil er die Absorptionsverhältnisse der oberflächlichen Gewebsschichten gegenüber den wirksamen Strahlen verändert, Die Autoren kommen deshalb zu dem Schluss, dass sich z. Zt. eine erfolgreiche Phototherapie der blutparasitären Krankheiten nicht durchführen lässt.

Die Ergebnisse der vorstehenden Ausführungen lassen sich im Hinblick auf die Praxis im Wesentlichen etwa in folgende **Schlusssätze** zusammenfassen:

1. Die Versuche einer activen Immunisirung gegen Trypanosomeninfectionen haben bisher keine Aussicht auf practische Erfolge gegeben.

Digitized by Google

weil entweder eine chronische latente Infection zu Stande kommt, oder die Dauer der Immunität sehr kurz ist.

2. Für die Möglichkeit der passiven Immunisirung haben bei Tsetse namentlich die Versuchsergebnisse Martini's eine brauchbare Grundlage geschaffen. In der Praxis scheint sich die passive Immunisirung nach den Erfahrungen Diesing's in einem gewissen Grade bewährt zu haben, solche Versuche müssen jedoch auch an empfindlicheren Thieren als Rindern wiederholt werden.

3. Die Behandlung der Trypanosen mit verschiedenen Seris, Organextrakten und Secreten, Bakterien und deren Stoffwechselproducten, ebenso mit physikalischen Mitteln ist über Laboratoriumsversuche kaum hinausgekommen und hat bisher lediglich theoretische Bedeutung.

4. Die chemische Behandlung, die auch nach den Erfahrungen bei anderen Protozoenkrankheiten Aussicht auf Erfolg bot, hat sich am wirksamsten gezeigt. Von chemischen Mitteln kommen besonders Arsenpräparate und Farbstoffe in Betracht.

5. Die zur Zeit beste Arsenverbindung ist das Atoxyl; die wirksamen Farbstoffe gehören zu den Gruppen der Benzidinfarbstoffe (o-Dichlorbenzidin, p-Diamidodiphenylharnstoff + H-Säure, Trypanroth u. a.) und der Triphenylmethanfarbstoffe (Fuchsingruppe). Ob diese Mittel auch beim Menschen und bei grossen Thieren endgültig heilend wirken, ist noch nicht entschieden, wenn auch wenig wahrscheinlich.

6. Das Atoxyl sollte jedoch in allen Fällen der menschlichen Trypanosomiasis und bei den Trypanosen des Viehes möglichst frühzeitig in ausreichenden Mengen und für längere Zeit (intermittirend) unter genauer Beobachtung etwaiger Nebenwirkungen (Sehfähigkeit!) angewendet werden. Die Farbstoffe sind mit grösster Vorsicht zu gebrauchen und müssen zunächst noch auf ihre Nebenwirkungen eingehend geprüft werden.

7. Die Entdeckung Ehrlich's über die Fähigkeit der Trypanosomen, eine specifische Festigkeit gegen Chemikalien zu gewinnen, erfordert einen Wechsel des gegebenen Mittels, sobald die Wirkung nachlässt. Bei arsenfesten Trypanosomenstämmen bleibt in solchen Fällen nur das Zurückgreifen auf die Farbstoffe übrig. Es kommt ferner auch von vornherein eine combinirte Behandlung mit mehreren an verschiedenen Stellen des Protoplasmas der Trypanosomen angreifenden Mitteln in Betracht.

8. Auch zur Vorbeugung können vielleicht Arsen und Farbstoffe, die sich unschädlich erwiesen haben, mit Erfolg benutzt werden.

Die Aufstellung fester Sätze ist auf einem Gebiete, das so im Fluss begriffen ist, wie das der Trypanosomenforschung, naturgemäss misslich. Viele — darunter die berufensten Forscher — sind bei der Arbeit, und jeder Tag kann anscheinend Feststehendes umstossen und neue Bahnen eröffnen. Daraus ergiebt sich aber auch die Hoffnung, dass es endlich gelingen wird, durchgreifend wirksame Mittel für den Kampf gegen diese Menschen- und Thierseuchen zu finden, die zu den verheerendsten gehören, die wir kennen. In solchem Kampfe den Sieg mit erringen zu helfen, ist eine Aufgabe, die wahrlich der Mühe werth ist.

Digitized by Google

Literatur.

1. R. Koch, Sonderbeilage z. Deutsch. med. Wochenschr. 1906. No. 51.
2. R. Koch, Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 49.
3. Thomas, British med. journal. 1905. Bd. 1. S. 1140.
4. Bechhold und Ehrlich, Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1906. Bd. 47. S. 173.
5. R. Koch, Beil. z. Deutsch. Colonialbl. 1901. 12. Jahrg. No. 24.
6. Schilling, Deutsch. Colonialbl. 1902. S. 315 u. 522.
7. Schilling, Centralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 31. S. 452.
8. Schilling, Journ. of trop. med. 1903. Bd. 6. S. 45.
9. Schilling, Deutsch. Colonialbl. 1904. S. 20.
10. Schilling, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. 1904. Bd. 21. S. 523.
11. Schilling, Deutsch. Colonialbl. 1905. S. 319 u. 385.
12. Schilling, Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskrankh. 1906. S. 149.
13. Martini, Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskrankh. 1905. Bd. 50. S. 1.
14. Laveran und Mesnil, Annal. de l'Inst. Pasteur. 1902. Bd. 16. S. 785.
15. Laveran und Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris. 1904.
16. Laveran, Vortr. a. d. XV. internat. med. Congress. Lissabon. April 1906.
17. R. Koch, Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 1705.
18. Ziemann, Centralbl. f. Bakteriol. 1905. Bd. 38. S. 441.
19. Ziemann, Medicinal-Berichte über d. deutsch. Schutzgebiete. 1903/04. Berlin. 1905.
20. Jakimoff, Centralbl. f. Bakteriol. 1904. Bd. 37. S. 668.
21. Voges, Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskrankh. 1902. Bd. 39. S. 366.
22. Mc. Neal und Novy, Contribut. to medic. research to V.C. Vaughan. 1903.
23. Kanthack, Durham und Blandford, Hygien. Rundschau. 1898. 8. Jahrg. S. 1197.
24. Uhlenhuth, Gross und Bickel, Deutsch. med. Wochenschr. 1907. 33. Jahrg. S. 130.
25. M. Mayer, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie. 1905. Bd. 1.
26. Thomas und Breinl, Liverpool School of trop. med. Mem. XVI London. October 1905.
27. Lingard, Report on Surra. Vol. II. Part. I. Bombay. 1899.
28. Kopke, Medic. Contemporan. Jan. 1907. Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907. Bd. 11. S. 103.
29. Kleine und Möllers, Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskrankh. 1906. Bd. 52. S. 229.
30. Rössle, Arch. f. Hyg. Bd. 54. S. 1.
31. Ziemann, Deutsche med. Wochenschr. 1900. No. 47. u. 48.
32. A. Plehn, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1906. Bd. 10. S. 37.
33. Kohlbrugge, Arch. f. path. Anat. u. Physiol. 1900. Bd. 161.
34. Steuber, Deutsche med. Wochenschr. 1903. 22. 1.
35. Steuber, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1903. Bd. 7. S. 57.
36. Laveran, Compt. rend. de l'ac. des scienc. 1904. Bd. 138. S. 841.
37. Nabarro, Lancet 1904. Vol. II. S. 463.
38. Thomas und Linton, Lancet 1904. Vol. I. S. 1340.
39. Dutton, Todd und Christy, Liverp. School of trop. med. Mem. XIII. 1904.
40. Markl, Centralbl. f. Bakteriol. 1904. Bd. 37. S. 530.
41. Ehrlich und Shiga, Berl. klin. Wochenschr. 1904. S. 364.
42. Franke, Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 2059.
43. Halberstädter, Centralbl. f. Bakter. 1905. Bd. 38. S. 525.

Digitized by Google

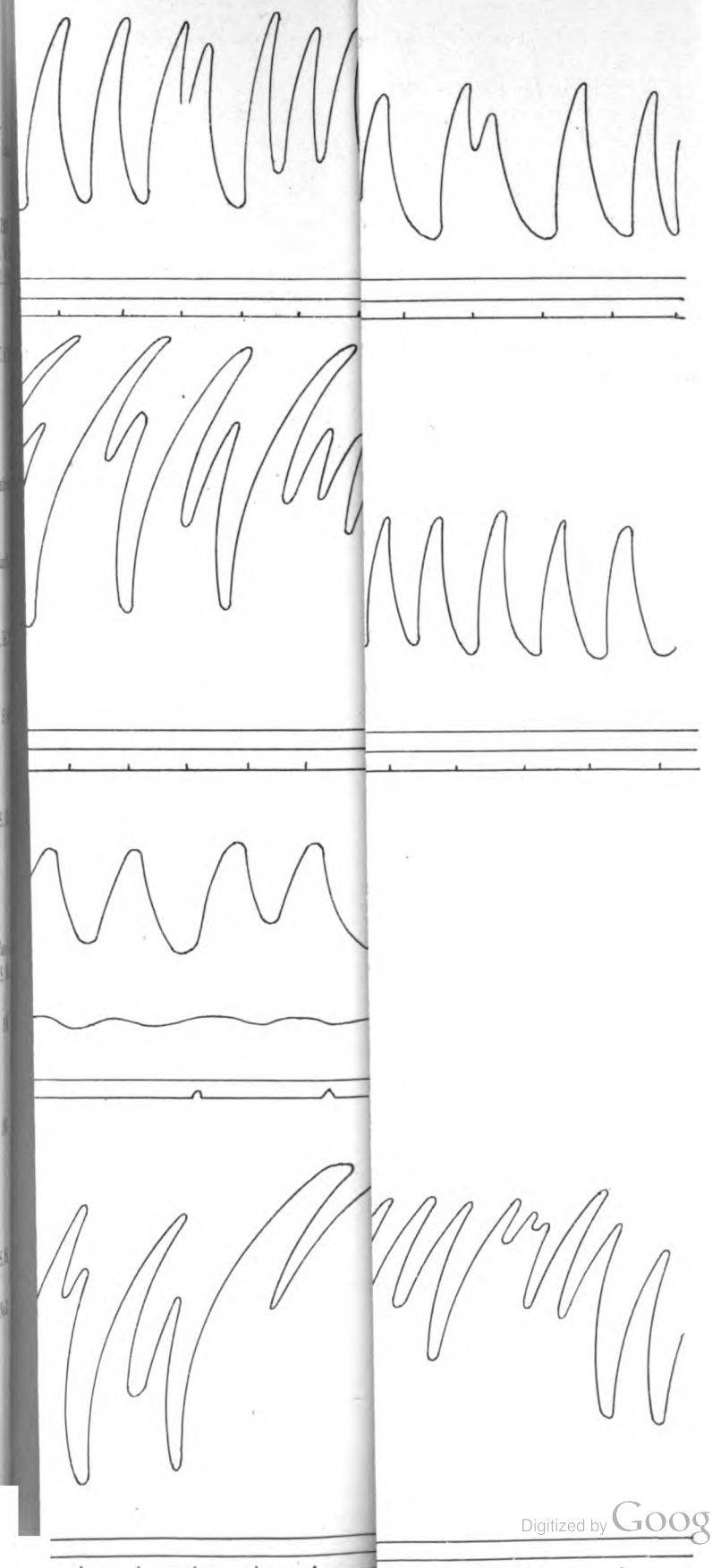
44. Wendelstadt, Sitzungsber. des naturhistor. Vereins der preuss. Rheinl. und Westfal. Bonn. 1906. S. 4.
45. Neisser und Sachs, Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 44.
46. Wassermann, Neisser und Bruck, Deutsch. Medicin. Wochenschr. 1906. No. 19. S. 745.
47. Wassermann, Neisser, Bruck und Schucht, Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskrankh. 1906. Bd. 55. S. 451.
48. Lingard, Centralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 37. S. 537.
49. Rouget, Annal. de l'Inst. Pasteur. 1896. Bd. 10. S. 716.
50. Thiroux, Compt. rend. de la soc. de biol. 1906. Bd. 60. S. 778.
51. Diesing, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1905. Bd. 9. S. 427.
52. Balfour, Second report of the Wellcome research laborat. Kartoum 1906.
53. Laveran und Mesnil, Compt. rend. de l'ac. des scienc. 1902, 1903, 1904 und 1905.
54. Rabinowitsch und Kempner, Centralbl. f. Bakter. 1904. Bd. 34. S. 804.
55. Manson, Brit. med. journ. 1903. Vol. I. S. 1249.
56. Laveran, Le Caducèe. 1904. No. 15. S. 203.
57. Rodet und Vallet, Compt. rend. de l'ac. des scienc. 1906. Bd. 142. S. 1229.
58. Bradford und Plimmer, Quart. journ. of microsc. Science. Bd. 45. S. 449.
59. Sauerbeck, Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskrankh. 1906. Bd. 52. S. 31.
60. Roux und Lacomme, Le Caducée. 1906. 6. Jahrg. S. 246.
61. Carpenter, Med. Rec. 4. 8. 1906. Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907. Bd. 11. S. 97.
62. Manson. Tropical diseases. 1898. S. 255.
63. Briquet, Presse méd. 1898. No. 94. Lorand, Presse méd. 1905. 9. XII. (citirt nach Mense, Handb. d. Tropenkrankh. Bd. 3. S. 650).
64. Goebel, Annal. de la soc. de méd. de Gand. 1905. Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1906. Bd. 10. S. 197.
65. Wendelstadt, Deutsch. med. Wochenschr. 1904. S. 1711.
66. Nissle. Arch. f. Hyg. 1905. Bd. 53. S. 181.
67. Nocht und Mayer, Trypanosomen als Krankheitserreger. Sep.-Abdr. a. d. Handb. der pathogenen Mikroorganism. v. Kolle und Wassermann. Jena. 1906. S. 70.
68. Braid, Balfour, Livingstone, Brit. med. journ. 1858. Cit. bei 15. S. 162.
69. Archangelski u. Tschernogoroff, Rec. d. méd. vétérinaire. 1892. S. 279. Cit. n. Kern, Zeitschr. f. Thierheilk. 1905. Bd. 9. S. 257.
70. Dupont, Le Caducée. 1904. 16. 4. u. 25. 5.
71. Nicolle und Mesnil, Annal. de l'Inst. Pasteur. Juni u. Juli 1906.
72. Schild, Berl. klinische Wochenschr. 1902. S. 279.
73. Schild, Dermatol. Zeitschr. 1903. Bd. 10. S. 35.
74. Mendel, Therapeut. Monatshefte. 1903. 17. Jahrg. S. 177.
75. Biringer, Therapeut. Monatshefte. 1903. 17. Jahrg. S. 389.
76. Blumenthal, Medicin. Woche. 1902. No. 15.
77. Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr. 1907. No. 9—12.
78 Bruce, Further report on the tsetsefly disease or Nagana in Zululand. London. 1896.
79. Chichester, Journal of trop. med. 1904. Bd. 7. S. 196.
80. Moore, Lancet. 1904. Vol. II. S. 15.
81. Kern, Zeitschr. f. Thierheilk. 1905. Bd. 9. S. 257.
82. Sander, In Mense's Handbuch der Tropenkrankh. Bd. 3. S. 721.
83. Dutton, Brit. med. journ. 1902. S. 881.
84. Broden, Publ. d. l. soc. d'étud. col. d. Belgique. 10. 9. 04.

Digitized by Google

85. Laveran, Sem. médic. 1905. S. 213.
86. Dutton, Todd, Christy, Journ. of. trop. med. 1905. Bd. 8. S. 91.
87. Low und Castellani, Rep. of the Sleeping sickness commiss. No. II. Aug. 1903. S. 35 u. 36.
88. Greig und Gray, Desgl. No. VI. London. 1905.
89. Kopke, Vortr. a. d. XV. internat. medic. Congress. Lissabon. April 1
90. Broden und Rodhain, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1906. Bd. 10. S
91. Broden und Rodhain, Arch f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907. Bd. 11.
92. Grattan, Journ. of the R. A. med. corps. 1906. Bd. 7. S. 485.
93. Hollebecke, Deutsch. Kolonialbl. 1906. 17. Jahrg. S. 692.
94. van Campenhout, cit. bei Breinl und Todd: Brid. med. journ. 1907.
95. Todd, Brit. med. journ. 1906. Vol. I. S. 1037.
96. Cloetta, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. 1906. Bd. 54.
97. Brouardel, cit. bei Saint-Ange (98).
98. Saint-Ange, La prov. médic. 1906. 2. Juni.
99. Pikardt, Merck's Jahresber. 1905, cit. bei Mense, Handb. d. Tropen Bd. 3. S. 655.
100. Bornemann, Münch. Medic. Wochenschr. 1905. S. 1043.
101. da Silva Garcia, Med. contemp. 21. 8. 1904. Cit. n. Mense. Ha Tropenkrankh. Bd. 3. S. 651.
102. v. Herff, Münch. Medic. Wochenschr. 1906. S. 958.
103. Wendelstadt u. Fellmer, Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskrankh. 1906. B S. 269.
104. Voges, Berl. thierärztl. Wochenschr. 1901. S. 597.
105. Stilling, cit. nach S. Fränkel, Arzneimittelsynthese. Berlin. 1901. S.
106. Laveran, Le Caducée. 1904. S. 193.
107. Laveran, C. R. de l'ac. des scienc. 1905. Bd. 140. S. 287 u. 1081.
108. Mesnil, Nicolle u. Aubert, Ann. de l' Inst. Past. Jan. 1907.
109. Wenyon, cit. bei Nicolle u. Mesnil, Brit. med. journ. 1906. Vol. II. S.
110. Weber u. Krause. Berl. klin. Wochenschr. 1907. No. 7.
111. Neave, Journ. of trop. med. 1906. Bd. 9. S. 84.
112. Laveran, C. R. de l'ac. des sc. 1905. Bd. 141. S. 91.
113. Brumpt u. Wurtz, C. R. de la soc. de biol. 1905. Vol. II. S. 61.
114. de Magalhaes, Arch. de l' Inst. Royal de Bact. Cam. Pest. T. I. Fa Lisbonne 1906. S. 171. Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907. Bd. 11. S.
115. Nissle, Archiv f. Hyg. Bd. 54. S. 343. Sond.-Abdr.
116. de Magalhaes, Vortr. a. d. XV. internat. Congr. f. Medic. Lissabon. Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1906. S. 484.
117. Nissle, Hygien. Rundsch. 1904. 14. Jahrg. S. 1040.
118. Mense, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1905. Bd. 9. S. 306.
119. Demarchi, Il policlinico. 1906. Juni. Ref. Münch. Medic. Wochenschr. S. 2267.
120. Russ, Arch. f. Hyg. 1906. Bd. 56. S. 341.
121. Ross, Brit. med. journ. 1906. Vol. I. S. 798.
122. Cit. bei P. Krause, Münch. Medic. Wochenschr. 1906. S. 1745.
123. Busck u. v. Tappeiner, Deutsch. Archiv. f. klin. Medic. 1906. Bd. 87.
124. Busck, Biochem. Zeitschr. 1906. Bd. 1. S. 425.
125. Moore, Nierenstein u. Todd, Ann. of trop. med. and parasitology. 1907.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

Digitized by Google



Digitized by Google

Digitized by Google

XXXVIII.

Aus d. Institute für allgemeine u. experimentelle Pathologie in Wien.

Ueber die Wirkung des Giftes der El Tor-Vibrionen.

Von

Privatdocent Dr. **C. Jul. Rothberger,**

Assistent am Institute.

(Hierzu Tafel XV.)

So wie das Vibrio Nasik, dessen Toxin in einer früheren Mittheilung[1]) auf seine Wirkung untersucht wurde, erzeugen auch die durch ihre nahen Beziehungen zum Choleravibrio bekannten sechs El Tor-Stämme acut wirkende Gifte. Da dem Umstande, dass bei dieser Gruppe von Mikroorganismen zum ersten Male eine ohne nennenswerthe Incubation einsetzende Giftwirkung beobachtet wurde, eine principielle Bedeutung zukommt, so erschien es gerechtfertigt, auch das Gift eines dieser Vibrionen eingehender zu untersuchen.

Diese sechs El Tor-Stämme können im Wesentlichen als identisch betrachtet werden, ich beschränkte mich daher darauf, das Gift des Vibrio V zu untersuchen, und zwar verwendete ich bakterienfreie Filtrate, welche ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. R. Kraus verdanke.

Injicirt man einem kleinen Kaninchen 1 ccm des Toxins in die Ohrvene, so beobachtet man im Wesentlichen dieselben Erscheinungen wie nach der Injection von Cultur des Vibrio Nasik. Auch hier tritt als erstes Symptom grosse Schwäche des Thieres auf, dann eine rasch bis zum Tode zunehmende Dyspnoe. Als Beispiel diene folgender Versuch:

Kaninchen, 1100 g.
4 Uhr 39: 1 ccm Toxin in die Ohrvene.
4 Uhr 50: Stützt den Kopf auf; etwas Dyspnoe, Abgang breiigen Stuhles.
4 Uhr 58: Bleibt in Seitenlage, Athmung sehr seicht.
4 Uhr 59 ff.: Krämpfe, dann terminale Athmung.
5 Uhr 03: Tod.

Macht man denselben Versuch an einem curarisirten Kaninchen, dessen Carotis mit dem Hg-Manometer verbunden ist, so beobachtet man nur eine bald nach der Injection oft plötzlich auftretende Drucksteigerung,

---

1) Rothberger, Centralbl. f. Bakt. etc. I. 1905. Bd. 38. S. 165.

Digitized by Google

welche von einem allmählichen, unaufhaltsam fortschreitenden Druckabfall gefolgt ist. Da das curarisirte Thier künstlich geathmet wird, ist mit diesem Versuche auch bewiesen, dass der Angriffspunkt der Giftwirkung ausserhalb des Athmungsapparates liegen muss. Beobachtet man während des Druckabfalles das blossgelegte Herz, so sieht man, dass dasselbe gebläht ist und schwächere Contractionen ausführt.

Nach Injection grosser Toxinmengen (5 ccm für Kaninchen von 1100—1400 g) am nicht curarisirten Thiere ist das Vergiftungsbild ein anderes, die Erscheinungen verlaufen viel stürmischer und der Verlauf, welcher nach 1 ccm Toxin ca. 10—24 Min. betrug, ist auf 2 Min. abgekürzt.

46. Kaninchen, 1400 g.

11 Uhr 10: 5 ccm Toxin in die r. Jugularis. Schon gegen Schluss der Injection Krämpfe, Schreien, Zittern am ganzen Körper, Erlöschen des Cornealreflexes. Dann folgt ein kurzes Stadium, in dem die Athmung beschleunigt, der Cornealreflex wieder aufgetreten ist, kurz darauf periodische Schüttelkrämpfe. 11 Uhr 12 Cornealreflex erloschen, Tod. Während der terminalen Athemzüge wird der Thorax geöffnet, das Herz schlägt schwach.

Als Gegenstück diene folgender Versuch am curarisirten Thiere.

47. Kaninchen, 1400 g. Curare; r. Vorhof und r. Ventrikel suspendirt. Carotis mit dem Hg-Manometer verbunden. 5 ccm Toxin in die Jugularis. Dauer der Injection 9 Sec. Noch während der Injection Druckabfall, starke Blähung des Herzens und Verkleinerung der Ausschläge, dann plötzlich Druckanstieg auf die frühere Höhe, wobei die Schläge des immer noch dilatirten Herzens etwas kräftiger werden. Vorhöfe enorm gebläht. Dann (ca. 30 Sec. nach Beginn der Injection) plötzlich Aufhören der Herzaction.

Dieser Versuch, in welchem trotz ausgiebiger künstlicher Athmung der ganze Verlauf auf $^1/_2$ Minute abgekürzt war, zeigt, dass bei grossen Toxinmengen die früher beobachtete Drucksteigerung ausbleibt, und die Vergiftungserscheinungen sofort mit einem sehr beträchtlichen, oft definitiven Druckabfall einsetzen. Die plötzliche Anämie des Centralnervensystems führt wahrscheinlich die Schüttelkrämpfe und das über den ganzen Körper verbreitete Zittern herbei und ist auch die Ursache des Erlöschens des Cornealreflexes. Das im Versuch 46 beobachtete vorübergehende Wiederauftreten desselben ist vielleicht auf eine plötzliche Drucksteigerung zurückzuführen, wie sie im Parallelversuch 47 verzeichnet werden konnte. In beiden Versuchen folgte dann plötzlich der Tod.

Die Inspection des blossgelegten Herzenz legte, besonders mit Rücksicht auf die Analogie mit dem ähnlich wirkenden Nasikgifte, den Gedanken an eine primäre Herzwirkung nahe; dafür, dass der Druckabfall nicht etwa einem Nachlass des Gefässtonus zuzuschreiben sei, sprach auch der Umstand, dass die Einengung des Stromgebietes durch Adrenalin oder Aortencompression, die vermehrte Blutzufuhr nach Bauchmassage ohne wesentlichen Einfluss auf den arteriellen Druck blieben. In den weiter unten zu besprechenden Versuchen an Katzen kam die primäre Herzwirkung noch deutlicher zum Ausdruck.

Das sofort nach dem Tode centrifugirte Kaninchenblut zeigte keine Hämolyse; ich komme auf diesen für die Analysen der Giftwirkung wichtigen Befund später noch zurück.

Digitized by Google

Nebenbei bemerkt, wirkt das Toxin beim Hunde in ganz analoger Weise wie beim Kaninchen. 2 Hunde von 5 bezw. 6 kg erlagen der intravenösen Injection von 10 bezw. 8,5 ccm Toxin nach 27 bezw. 14 Minuten. Beide zeigten zuerst allgemeine Schwäche, wenige Minuten vor dem Tode grosse Unruhe.

Mit Katzen, welche viel widerstandsfähiger gegen das Toxin sind, habe ich fast nur nach vorhergehender Immobilisirung durch Curare oder Durchschneidung des Halsmarks Versuche ausgeführt, da die auch zur intravenösen Injection nothwendige Narkose die Vergiftungserscheinungen verwischt.

Um nun die nach den vorhergehenden Versuchen wahrscheinlich gewordene primäre Herzwirkung des El Tortoxins sicherzustellen, führte ich vor Allem Versuche an dem nach Langendorff isolirten Kaninchenherzen aus. Zur Durchströmung des herausgeschnittenen Herzens verwendete ich das Blut des Thieres (125—170 ccm) und verdünnte dieses auf $^1/_2$ l mit Ringer'scher Flüssigkeit. Dieser Mischung wurden 2 bis 5 ccm Toxin zugesetzt. Constanten Druck lieferte eine Sauerstoffbombe mit Reductionsventil; der Durchblutungsdruck betrug 65—90 mm Hg. Die Constanz der Temperatur war schon dadurch gewährleistet, dass das Auffüllen frischer Flüssigkeit während des Versuches vermieden wurde. Die Temperatur betrug in den ersten Versuchen 31—37°, in den späteren nur 30—33°. Zuerst wurde nun reine Ringerlösung durch das Herz geleitet und nach einer genügend langen Normalperiode auf die Blut-Toxin-Mischung umgeschaltet.

Nach einem Zusatze von 2—3 ccm Toxin sah ich keine wesentlichen Erscheinungen, 4 ccm verkleinerten die Ausschläge des Herzens, während 5 ccm stets nach 15—20 Minuten den Stillstand herbeiführten. 5 Minuten nach dem Eintritte der Blut-Toxin-Mischung ins Herz trat zunächst eine Verkleinerung der Ausschläge ein, welche im weiteren Verlaufe immer seltener wurden, bis schliesslich Intervalle von 1 Minute und mehr sich ausbildeten. Dabei floss während des ganzen Versuchs das Blut auffallend langsam durch das Herz, obwohl der zuführende Schlauch nicht gedrosselt war; mit der Ausbildung der starken Verlangsamung sistirte dann der Durchfluss fast ganz. Diese Erscheinungen konnten aber nicht ohne weiteres als directe Herzwirkung des Toxins aufgefasst werden, da es sich zeigte, dass das durchgelaufene Blut je nach der Menge des zugesetzten Toxins verschiedene Grade der Hämolyse zeigte. Thatsächlich hat Langendorff[1]) gezeigt, dass Blut, welches z. B. durch Wasserzusatz lackfarben gemacht worden war, bei der Durchleitung durch ein Kaninchenherz dieselben Wirkungen hervorbringe, wie ich sie in diesen Versuchen gesehen habe. Die fortschreitende Störung des Durchflusses entsteht dadurch, dass die gequollenen Stromata der gelösten Blutkörperchen die Capillaren des Herzens verstopfen und zu diesem an sich deletären Processe gesellt sich noch die Giftwirkung der durch die Hämolyse des Kaninchenblutes in grösseren Mengen freigewordenen Kalisalze; wegen dieser letzteren

1) Langendorff, Pflüger's Archiv. Bd. 93. Seite 286.

Digitized by Google

ist das Blut auch nach der Filtration, also nach der Entfernung des Stromata giftig.

Wenn nun auch die Möglichkeit, dass die Giftwirkung am lebenden Thier mit der Hämolyse in ursächlichem Zusammenhang stehe, für das Toxin des Vibrio Nasik abgewiesen werden konnte, so musste sie doch auch für das El Tor-Toxin wieder berücksichtigt werden. Zwar kam die beim Vibrio Nasik beobachtete Erhöhung der Gerinnbarkeit des Blutes hier nur ausnahmsweise vor, aber die Möglichkeit, dass gequollene und zusammengebackene Stromata in grösserer Zahl ein solches Stromhinderniss darstellen, dass Insufficienz des Herzens auftritt, war ja nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Nun hat der morphologische Befund des Blutes keinen Anhaltspunkt für diese Annahme ergeben, allein dieses negative Ergebniss schliesst das Vorhandensein der eben erwähnten Stromataschollen nicht aus.

Zur Trennung der hämotoxischen vor der für das Herz giftigen Toxin-Componente eignet sich das Antitoxin nicht, da es naturgemäss auch ein Antihämolysin enthält. Macht man den Langendorff'schen Versuch so, dass man für je 1 ccm Toxin 0,5 ccm Antitoxin zusetzt, so bleiben Hämolyse und Herzwirkung aus.

Auch mittelst des normalen Pferdeserums, welches bei Bruttemperatur die toxische Wirkung des Toxins allein aufhebt, konnte die Trennung der beiden Componenten nicht erreicht werden, da das Toxin bei 37° auch ohne Pferdeserum viel von seiner Wirksamkeit einbüsst.

Ich untersuchte also zunächst, ob beim Langendorff'schen Präparate die Giftwirkung auch dann auftritt, wenn zur Durchströmung des Herzens überhaupt kein Blut verwendet wird. Es wurden also beide Flaschen des Durchströmungsapparates mit Ringer'scher Lösung gefüllt und das Toxin (1,5—10 ccm) in die eine derselben eingetragen. Bei dieser Anordnung konnte in zahlreichen Versuchen nachgewiesen werden, dass das Toxin auch bei Abwesenheit von Blutkörperchen auf das Herz wirkt, und zwar zeigte sich, in Uebereinstimmung mit den Versuchen am curarisirten Thiere und zum Unterschiede von den Versuchen, welche mit verdünntem Blute ausgeführt worden waren, keine Aenderung der Frequenz, sondern nur bis zum Tode fortschreitende Abnahme der Schlaghöhe bei zunehmender Erschlaffung des Herzens. Da die Durchflussgeschwindigkeit bei verschiedenen Kaninchenherzen, selbst wenn sie unter ganz gleichen Bedingungen stehen, sehr verschieden ist, richtet sich der Grad der Giftwirkung nicht rein nach der zugesetzten Toxinmenge; es ergeben sich ziemlich complicirte Verhältnisse, von deren Besprechung ich hier umso eher absehen kann, als diese Versuche nur die Frage zu beantworten hatten, ob das El Tor-Toxin auch bei Abwesenheit von Blut giftig auf das Herz wirkt. Diese Frage ist im positiven Sinne entschieden. Setzt man für je 1 ccm Toxin 0,5 ccm Antitoxin der Durchströmungsflüssigkeit zu, so bleibt jede Giftwirkung aus.

Nun zeigte sich überdies, dass diejenigen Toxinmengen, welche das zur Durchströmung des isolirten Herzens verwendete Blut hochgradig verändert hatten, am lebenden Kaninchen keine Hämolyse erzeugten.

Digitized by Google

Selbst in jenen bereits Eingangs erwähnten Versuchen, in welchen nach Injection des Vielfachen der letalen Dosis (bis 5 ccm pro 1 kg Körpergewicht) der Tod unmittelbar nach der Injection aufgetreten war, fand ich das Blut nicht verändert. Es kann daher als erwiesen angesehen werden, dass die hämotoxische Componente des El Tor-Toxins nicht die Ursache der acuten Giftwirkung ist.

Nach der Feststellung dieser Thatsache konnte nun an das nähere Studium der Giftwirkung am normalen Kreislaufe geschritten werden. Ich berichte zunächst über meine Versuche an Katzen.

An den durch Curare oder Medullotomie immobilisirten Katzen verzeichnete ich den Blutdruck aus der Carotis und darüber die Volumcurve des Herzens mittelst eines durch das Pericard abgedichteten Plethysmographen.[1]) Nach Injection kleiner Toxinmengen (0,5—1 ccm) in die rechte Jugularis beobachtet man eine schwache, bald vorübergehende Drucksenkung, wobei sich weder das mittlere Herzvolum noch die Grösse der Ausschläge wesentlich ändern. Bei manchen Thieren habe ich aber schon nach 1 ccm stärkere Erscheinungen gesehen, wie sie sonst nur nach etwas grösseren Dosen (2 ccm) auftreten. Hier wird die Drucksenkung bedeutender, ausserdem tritt aber noch ein wichtiges Zeichen der Schädigung der Herzaction hervor, nämlich eine deutliche Blähung des Herzens (kenntlich an der Erhebung der Volumcurve), während welcher bei energischerer Giftwirkung auch die Ausschläge verkleinert sind (s. Taf. XV, Curve 1). Um diesen Befund zu würdigen, müssen wir uns daran erinnern, dass eine Senkung des Druckes in Folge von Gefässerweiterung niemals zu einer Zunahme des Herzvolums führen wird, da weder der Zufluss zum Herzen gesteigert ist, noch eine Behinderung der Entleerung der Ventrikel besteht. Daher beobachtet man bei allen Eingriffen, welche den zu überwindenden Widerstand herabsetzen, ein Kleinerwerden des Herzens in Folge vollständigerer Entleerung der Kammern, während eine Blähung des Herzens durch vermehrten Zufluss (Infusion) oder Vermehrung der Widerstände (Compression der Aorta) zu Stande kommt. Die Blähung des Herzens bei sinkendem Druck zeigt uns also schon an, dass nicht die Gefässe die Ursache der Drucksenkung sind, sondern das Herz selbst. Auf die Differenzirung dieser Wirkungen komme ich noch zurück. Im Anschlusse an diese vorübergehenden Drucksenkungen nach kleineren Dosen beobachtet man oft eine nicht unbeträchtliche allmählich zunehmende Hebung des arteriellen Druckes, welche wahrscheinlich auf einer Zunahme des Gefässtonus beruht, denn das Herz arbeitet nicht nur nicht kräftiger, sondern es bläht sich allmählich in viel stärkerem Grade, als man nach der Intensität der Drucksteigerung erwarten sollte.

Dieselben Erscheinungen kann man noch intensiver und auf einen kürzeren Zeitraum zusammengedrängt nach Injection grösserer Toxin-

---

1) Rothberger, Pflüger's Archiv. 1907. Bd. 118. Seite 353.

Digitized by Google

mengen (5—8 ccm) beobachten, vorausgesetzt, dass man ein minder empfindliches Thier vor sich hat. Als Beispiel diene folgender Versuch:

Vers. 50. Katze 3600 g.

5 ccm Toxin in die Jugularis, darauf vorübergehende starke Drucksenkung, dann Anstieg. In der Volumcurve entsprechend dem Druckabfall geringe Blähung mit mässiger Vergrösserung der Ausschläge, dann in der Zeit des Druckanstieges weiter fortschreitende Blähung des Herzens mit Verkleinerung der Ausschläge. Ca. 70" nach der Injection grosse verlangsamte Pulse bei geblähtem Herzen und gesteigertem Druck, darauf folgt continuirlich weitere Blähung bei kleineren Ausschlägen und rasch zur Abscisse sinkendem Druck. Aber auch da vollführt das maximal dilatirte Herz noch regelmässig schwache Schläge, welche in der Druckkurve nicht zum Ausdruck kommen.

Ganz ähnliche Erscheinungen sah ich bei einer 4 kg schweren Katze nach Injection von 8 ccm Toxin, doch trat hier die Schädigung der Herzaction weniger in den Vordergrund; als ich dann demselben Thier 10 ccm Toxin injicirte, fiel der Druck sofort ab, während das stark geblähte Herz nur schwache, wenn auch regelmässige Schläge vollführte.

Dieses Zurückbleiben kleiner regelmässiger Herzschläge zeigt, dass Störungen des Herzrhythmus, welche in Folge der Toxininjection häufig vorkommen, nicht zu den wesentlichen Folgen der Giftwirkung gehören. Die Ursache des Versagens der Circulation liegt vielmehr in der Schädigung der Contractilität, welche u. A. auch darin zum Ausdruck kommt, dass das Herz auf erhöhte Ansprüche leicht mit Blähung reagirt. Die Feststellung dieser Thatsache gelingt leicht durch die Compression der Aorta thoracica. Zwar ist auch beim normalen Herzen der beträchtliche Druckanstieg von Blähung des Herzens begleitet, da die vollständige Entleerung der Ventrikel erschwert wird, auch eine geringe Verkleinerung der Ausschläge zeigt sich beim gesunden Herzen, da ein vermindertes Schlagvolum für den stark eingeschränkten Kreislauf ausreicht. Aber bei dem unter Toxinwirkung stehenden Herzen kommt bei ausgesprochener Vergiftung eine irgend nennenswerthe Drucksteigerung überhaupt nicht zu Stande und doch bläht sich das Herz sofort. Die beigegebene Curve 2 mag diesen Vergleich veranschaulichen.

Auf die Schädigung des Herzens dürfte auch das Ausbleiben der Drucksteigerung nach Adrenalin zurückzuführen sein, wenn auch zugegeben werden muss, dass auch die Contractilität der Gefässe durch das Toxin gelitten haben kann. So änderte sich in einem Falle (57 B), in welchem 4 ccm Toxin injicirt worden waren, der Druck nach Adrenalineinspritzung nicht, aber das Herz wurde gebläht und es folgte ein Stadium starker Arhythmie, welche, wie die Inspection zeigte, auf Flimmern des Vorhofes zurückzuführen war. Wenn nun auch die Leistung des stark arhythmisch schlagenden Ventrikels herabgesetzt sein kann, so wäre doch noch eine Drucksteigerung zu erwarten gewesen. Ich habe auch sonst in keinem Falle von ausgesprochener Vergiftung eine Drucksteigerung nach Adrenalin gesehen; nach kleinen Giftdosen, welche nur vorübergehende Wirkungen haben, kann sie natürlich eintreten.

Eine weitere interessante Erscheinung, welche nach grösseren Giftmengen beobachtet werden kann, stellt die starke Unregelmässigkeit der Druckcurve dar.

Digitized by Google

Man sieht da ganz plötzliche Anstiege, welche nur für wenige Secunden das Druckniveau heben und dann einem eben so plötzlichen Abfalle Platz machen (s. Taf. XV, Curve 3).

Nun beobachtet man in diesem Stadium bei medullotomirten Katzen manchmal Krämpfe und könnte diese für die Drucksteigerungen verantwortlich machen; aber bei complett curarisirten Katzen sieht man dasselbe, obwohl jede Muskelbewegung ausgeschlossen ist. Eine Erklärung für diese Unregelmässigkeiten der Druckkurve giebt das Verhalten des Herzvolums. Man sieht nämlich, dass dem Druckanstiege eine Vergrösserung der Herzschläge und eine Verkleinerung des Herzvolums entspricht, dem Druckabfalle eine Verschlechterung der Herzaction und eine Blähung. Die Ursache der Druckänderungen liegt also in einer periodischen, oft sprungweise auftretenden Aenderung in der Energie der Herzcontractionen. Vielleicht liegt hier eine ähnliche Erscheinung vor, wie sie Cushny[1]) als Folge von Dissociation der Vorhofs- und Ventrikelthätigkeit und Winterberg[2]) bei periodischem Flimmern des Vorhofes beschrieben haben.

Um nun zu untersuchen, ob auch das Gefässsystem durch die Toxininjection beeinflusst wird, habe ich an Stelle der complicirten Isolirung des Herz-Lungenkreislaufes ein einfaches Verfahren angewendet, nämlich die Injection des Giftes in die Carotis herzwärts, bei gleichzeitiger Verzeichnung des Herzvolums.[3])

Die maassgebende Ueberlegung dabei ist, dass eine Substanz, welche durch Alteration der Herzthätigkeit allein den Blutdruck verändert, stärker wirken muss, wenn man sie in die Jugularis einspritzt, als dann, wenn sie, mit Umgehung des Herzens in die Aorta gebracht wird und erst in viel stärkerer Verdünnung wieder das Herz erreicht.

Umgekehrt wird ein vorzugsweise die Blutgefässe beeinflussender Körper bei der Injection in die Aorta eher kräftiger wirken, sicher aber nicht schwächer, wie wir dies ja am Adrenalin auch thatsächlich sehen. Besitzt, wie dies ja so häufig der Fall ist, eine Substanz gleichsinnige Wirkungen auf Herz und Gefässe, so wird nach Injection in die Aorta die Wirkung in etwas abgeschwächtem Grade auftreten, während bei intravenöser Einverleibung Herz- und Gefässwirkung sich summiren.

Die Verzeichnung der Volumcurve des Herzens ist nun zwar zu dieser Differenzirung nicht nothwendig, kann sie aber doch unterstützen. Ich habe schon oben davon gesprochen, dass eine Blähung des Herzens

---

1) Cushny, Journal of Phys. Vol. 25. p. 49. 1899 und Centralbl. f. Phys. Bd. 21. No. 3. 1907.

2) Winterberg, Centralbl. f. Phys. Bd. XX. No. 26 und XXI. No. 3.

3) Die Injection auf diesem Wege wurde schon von Heidenhain angewendet (s. Pflüger's Archiv. Bd. 49. Seite 255. 1891), als es sich darum handelte, zu entscheiden, ob die nach Peptoninjection auftretende starke Lymphbeschleunigung eine Folge der Schädigung der Herzaction sei. Die Einführung eines längeren Rohres bis in die Aorta (Heidenhain) ist jedoch nicht nothwendig; es genügt, in die Carotis eine Canüle einzubinden, wie man sie zur intravenösen Injection verwendet und das Gefäss unterhalb der Canüle durch eine Klemme zu verschliessen, um Gerinnung zu vermeiden.

Digitized by Google

bei sinkendem Druck darauf hinweist, dass die Drucksenkung cardialen Ursprungs ist. Die Blähung fehlt daher, wenn man das Gift in die Carotis injicirt; tritt die Drucksenkung in abgeschwächtem Grade auch dann noch auf, so ist sie auf Gefässdilatation zu beziehen; dann sieht man aber an der Herzcurve entweder keine Veränderung oder eine Verkleinerung des Herzvolums, wenn die Drucksenkung erheblicher ist. Dabei ist vor allem die Vorsichtsmassregel zu berücksichtigen, dass in die Carotis nicht zu rasch injicirt wird. Denn es ist klar, dass eine rasche Vermehrung des Inhalts der Aorta die Entleerung des Herzens behindert und auf diesem Wege ebenso zur Blähung des Herzens führt, wie die Vermehrung der Widerstände z. B. nach Aortencompression. Ausserdem ist es auch nicht ausgeschlossen, dass man bei rascher Injection einen Theil des Giftes in die Coronargefässe treibt, wodurch natürlich erst recht eine intensive Herzwirkung erzielt würde. Man muss daher in die Carotis so langsam injiciren, dass keine erhebliche Drucksteigerung eintritt. Um einen brauchbaren Vergleich zu erhalten, muss man natürlich in die Jugularis ebenso langsam injiciren.

Die Prüfung des El Tor-Toxins nach dieser Methode hat nun in Bestätigung der früheren Versuche gezeigt, dass der wesentliche Antheil der Wirkung in einer Schädigung der Herzaction zum Ausdruck kommt. Daneben besteht eine schwache Wirkung auf die Gefässe, welche aber zum Theil den in der filtrirten Cultur gelösten Peptonen zuzuschreiben ist und auch der sterilen Bouillon zukommt. In allen Fällen, in welchen eine deutliche Giftwirkung überhaupt da war, zeigte sich nach intravenöser Einverleibung ein bedeutend stärkerer Effekt als nach Injection in die Carotis; und zwar trat manchmal schon nach 1 ccm, gewöhnlich aber erst nach 2—5 ccm Drucksenkung mit Blähung des Herzens auf, meist zugleich mit Verkleinerung der Ausschläge und Arhythmien. Bei stärkerer Wirkung konnten schon während des Druckabfalls die oben beschriebenen Unregelmässigkeiten der Druckcurve beobachtet werden (s. Fig. 4). Bei der Injection derselben Giftmenge in die Carotis fehlte meist die Blähung des Herzens vollständig und die Drucksenkung war wesentlich schwächer. Bei grösseren Dosen ist natürlich mit dem Umstande zu rechnen, dass schon nach wenigen Secunden auf kurzer Bahn eine Toxinmenge zum Herzen zurückgekehrt sein kann, welche hinreicht, um Blähung und Drucksenkung wie nach intravenöser Injection zu verursachen. Immerhin muss auch dann noch der Unterschied gegenüber der Injection in die Jugularis deutlich sein. Als Beispiel diene die aus Versuch 55c stammende Curve 4, welche die Folgen der Injection von je 5 ccm Toxin in die Jugularis resp. Carotis veranschaulicht.

Der Beweis, dass es sich hier wirklich um eine acute Toxinwirkung handelt, ist dadurch gegeben, dass nach entsprechender Mischung mit Antitoxin die Giftwirkung ausbleibt, oder wenigstens abgeschwächt wird. Es standen mir zwei Immunsera zur Verfügung: „Kalif“ und „Lektor“. Das erstere war nicht im Stande, die Giftwirkung aufzuheben, wenn es gleich nach der Mischung mit dem Toxin injicirt wurde, doch genügte

Digitized by Google

schon halbstündige Einwirkung auf das Gift bei Zimmertemperatur, um eine mehrfach tödtliche Dosis zu paralysiren. Ich injicirte einem Kaninchen von 1500 g (No. 51) eine Mischung von 5 ccm Toxin + 3 ccm Kalif in die Jugularis und beobachtete nur gegen Ende der Injection Zittern des Thieres und beschleunigte Athmung. Vielleicht wirkte doch noch ein kleiner Giftrest. Andere Erscheinungen zeigte das Thier nicht. Bei Besprechung der Versuche nach der Langendorff'schen Anordnung, bei welchen auch das Serum Kalif angewendet wurde, habe ich schon erwähnt, dass nach dem Zusatz des Antitoxins Hämolyse und Giftwirkung ausblieben.

Aehnliches gilt für das Serum „Lektor", nur dass dasselbe in kleineren Dosen wirkte und auch bei Injection gleich nach der Mischung mit dem Toxin wenigstens den Tod der Thiere verhinderte.

Zusammenfassend lässt sich also über das Toxin der El Tor-Vibrionen sagen, dass es ebenso wie das Toxin des Vibrio Nasik

1. ein akutes Herzgift ist und
2. dass das gleichzeitig vorhandene Hämotoxin an der acuten Giftwirkung nicht betheiligt erscheint.

Digitized by Google

XXXIX.

Aus dem Institute für allgemeine u. experimentelle Pathologie in Wien.

Ueber die Wirkung des Physostigmins auf das Warmblüterherz.

Von

Privatdocent Dr. **Heinrich Winterberg.**

(Hierzu Tafel XVI—XVIII.)

Den Anstoss zu der vorliegenden Untersuchung gaben Erfahrungen, welche bei der Prüfung des Einflusses verschiedener Gifte auf das durch eine elektrische Reizung ausgelöste Flimmern der Vorkammern des Säugethierherzens gewonnen wurden.

Nachdem ich zunächst festgestellt hatte[1]), dass durch Reizung des Vagus die Dauer des Vorhofdeliriums sehr erheblich verlängert wird, fand ich auch die Erwartung in vollem Umfange bestätigt, dass alle Gifte, welche den Hemmungsapparat zu erregen im Stande sind, den gleichen Effect auf das Flimmern des Vorhofes haben würden, wie eine directe „überdauernde" Reizung des peripheren Vagusstumpfes.

So reizen bekanntlich Muscarin, Pilocarpin oder Nicotin wenigstens in einem gewissen Stadium der Vergiftung die cardialen Vagusendigungen.

Werden nun während des Bestehens einer solchen toxischen Erregung des Herzhemmungsapparates die Vorhöfe durch einen auch nur ganz kurze Zeit (1—2 Secunden) einwirkenden faradischen Strom zum Flimmern gebracht, so erfährt das Vergiftungsbild in allen diesen Fällen eine ganz charakteristische Veränderung.

Dieselbe besteht darin[2]), dass das Flimmern des Vorhofs nicht wie beim unvergifteten Herzen mit dem Einwirken des Reizes zusammenfällt oder dasselbe nur kurze Zeit überdauert, sondern dass nunmehr das Delirium weiter bestehen bleibt, so lange eben die toxische Erregung des Hemmungsapparates anhält. Gleichzeitig geht die durch die Giftwirkung verlangsamte aber regelmässige Ventrikelthätigkeit in arhythmische, mehr oder weniger beschleunigte Zusammenziehungen über.

---

1) Studien über Herzflimmern. Pflüger's Archiv. I. 1907. Bd. 117. S. 233ff.

2) Eine ausführliche Publication der betreffenden Versuche erfolgt in Pflüger's Archiv.

Digitized by Google

Im Verlaufe meiner Untersuchungen glaubte ich den vaguserregenden Herzgiften im Physostigmin ein nur die Muskulatur des Herzens reizendes Mittel entgegensetzen zu können. Es zeigte sich aber, dass das Vorhofdelirium durch Physostigmin in ähnlicher Weise beeinflusst wurde, wie durch die die kardialen Vagusendigungen direkt reizenden Substanzen.

Aus diesem Verhalten musste ich den Schluss ziehen, dass auch das Physostigmin entgegen den zur Zeit herrschenden Anschauungen den Hemmungsapparat des Herzens errege. Das Studium der einschlägigen Literatur bestärkte diese Vermuthung.

Schon die ersten Untersuchungen über das Gift der Calabarbohne hatten die den Herzschlag verlangsamende Wirkung desselben aufgedeckt. Dieselbe wurde von verschiedenen Forschern, so von Lenz[1]), v. Bezold und Götz[2]), Arnstein und Sustschinsky[3]), von Rossbach und Fröhlich[4]) und Anderen auf eine Beeinflussung der Vagusenden im Herzen bezogen und zum Theil auf eine Steigerung ihrer Erregbarkeit zurückgeführt.

Am klarsten wurde die Wirkung des Calabar von Arnstein und Sustschinsky präcisirt. Diese Autoren sagen:

„Durch das Calabar wird die Erregbarkeit der Vagusendigungen im Herzen bedeutend erhöht. Wurde z. B. vor der Vergiftung das Herz durch Vagusreizung bei einem R. A. von 100 mm zum Stillstand gebracht, so erfolgte Letzterer nach der Vergiftung schon bei einem R. A. von 290 mm. Die Steigerung der Erregbarkeit ist um so bedeutender, je schwächer der Vagustonus vor der Vergiftung war. Diese Erhöhung der Erregbarkeit erfolgte, gleichgültig, ob verhältnissmässig schwache oder starke Dosen gegeben wurden. Die Wirkung des Calabar auf den Vagus äussert sich bei Reizung desselben mittelst des elektrischen Stromes auch durch eine prolongirte Nachwirkung, deren Stärke und Zeitdauer im Verhältnisse steht zu der Stärke des angewandten Stromes. Die längste Dauer der Nachwirkung betrug 15 Sec. Die Einwirkung des Calabar auf die Vagusendigungen ist eine directe. Hat man durch Atropin die Vagusendigungen vollkommen paralysirt, so kann ihre Leitfähigkeit durch Calabar wieder vollkommen restituirt werden."

Diese interessanten Angaben, sowie auch die von anderen Beobachtern erhaltenen ähnlichen Resultate verloren jedoch vollständig ihre Beweiskraft, als Harnack und Witkowski[5]) an Stelle des Calabarextractes oder anderer unreiner Präparate die Wirkungen des chemisch reinen Alkaloids in gründlichster Weise prüften.

---

1) Lenz, Versuche über die Einwirkung der Calabarbohne auf den Blutkreislauf. Centralbl. f. d. med. Wissenschaft. 1865. S. 386.

2) v. Bezold u. Götz, Ueber einige physiologische Wirkungen des Calabargiftes. Centralbl. f. d. med. Wissenschaft. 1867. S. 241.

3) Arnstein u. Sustschinsky, Ueber die Wirkungen des Calabar auf die hemmenden und beschleunigenden Nerven. Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1867. S. 625.

4) Rossbach u. Fröhlich, Untersuchungen über d. physiologischen Wirkungen des Atropin und Physostigmin auf Pupille und Herz. Verhandl. d. physik.-med. Ges. in Würzburg. 1874. Bd. V. S. 1 ff.

5) Harnack u. Witkowski, Pharmakologische Untersuchungen über das Physostigmin u. Calabarin. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1896. Bd. V. (S. 401.) S. 418 ff.

Digitized by Google

Durch die Arbeit dieser Autoren (daselbst eine ausführliche Uebersicht der älteren Literatur!) wurde die jetzt fast allgemein acceptirte Anschauung begründet, dass das Physostigmin ein die Erregbarkeit der Muskelsubstanz und insbesondere die des Herzmuskels steigerndes Gift sei, welches den Vagus selbst gänzlich unbeeinflusst lässt.

Harnack und Witkowski fanden, dass das Physostigmin die Contractionen des Froschherzens verlangsamt und gleichzeitig verstärkt. „Reizt man nach erfolgter Vergiftung den Vagusstamm oder den Venensinus, so erhält man keinen diastolischen Stillstand mehr, sondern nur Verlangsamung der Herzaction und auch letztere nur durch relativ kräftige Ströme". Der Muscarinstillstand des Froschherzens lässt sich nach Harnack und Witkowski durch Physostigmin aufheben und ein durch Physostigmin vergiftetes Herz wird durch Muscarin nicht mehr stillgestellt. Auf die primäre Verlangsamung der Herzaction bleibt Durchschneidung der Vagi oder Lähmung der Vagusenden durch Atropin ohne Einfluss, sie kann also nach Harnack und Witkowski weder von einer centralen noch von einer peripheren Erregung des Vagus abhängen. Ebenso wenig kann nach diesen Autoren die relative Erfolglosigkeit der Vagus- und Sinusreizung, sowie die Aufhebung des Muscarinstillstandes auf eine Lähmung der Vagusendigungen zurückgeführt werden, da ja sonst durch Vagusreizung die Action des mit Physostigmin vergifteten Herzens nicht noch weiter verlangsamt werden könnte.

Dagegen lässt sich durch eine bestimmte Versuchsanordnung die Annahme wahrscheinlich machen, dass das Physostigmin direkt die Muskelsubstanz des Froschherzens erregt. Injicirt man einem Frosche, dessen Herz zuvor durch Muscarin zum Stillstande gebracht ist, etwas Physostigmin und applicirt nach erfolgter Aufhebung des Stillstandes eine kleine Quantität eines muskellähmenden Mittels z. B. Apomorphin oder ein neutrales Kupferdoppelsalz, wodurch die Erregbarkeit der Herzmuskelfasern herabgesetzt wird, so tritt bei einer gewissen Dosirung der Muscarinstillstand wieder ein. Da also die Ursachen, welche der Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Physostigmin zu Grunde liegen, durch ein muskellähmendes Mittel weggeschafft werden, so muss die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Physostigmin auf einer Reizung des Herzmuskels beruhen."

Die durch Physostigmin bewirkte Erregung der Muskelsubstanz erklärt nun nach Harnack und Witkowski die Aufhebung des Muscarinstillstandes und die relative Erfolglosigkeit der Vagus- oder Sinusreizung, weil die Hemmungsnerven das unter einem verstärkten Reize arbeitende Herz nicht völlig ausser Action zu setzen vermögen. Die primäre Verlangsamung der Schlagfolge des mit Physostigmin vergifteten Herzens deuten die Autoren ebenfalls dahin, dass dieselbe von einer Reizung des Herzmuskels direct abhängig sei, indem das Herz sowohl zu den kräftigeren Contractionen als auch zu der Wiedererschlaffung einer längeren Zeit bedürfe.

Bei Säugethieren verursacht das Physostigmin nach H. und W. ebenfalls Aenderungen der Circulation bestehend in einer Steigerung des Blutdrucks und in einer Abnahme der Frequenz der Herzschläge. Die Blutdrucksteigerung beziehen die Autoren auch hier auf eine Vermehrung der Herzenergie, weil sie auch an curarisirten, künstlich ventilirten Thieren, nach Lähmung des Vasomotorencentrums durch Chloralhydrat sowie nach Aortenklemmung eintritt und deshalb von Muskelbewegungen, Respirationsstörungen oder von einer Erregung der Gefässmusculatur unabhängig sein müsse. Auch die nach Physostigmin-Vergiftung gewöhnlich zu beobachtende Zunahme in der Höhe der Pulscurven wird von Harnack und Witkowski auf die Steigerung der Herzenergie bezogen.

Hingegen ist die Reizung des Vagus bei Säugethieren selbst nach grossen Giftdosen von ihrem gewöhnlichen Effekte begleitet und zeigt,

Digitized by Google

wie die Autoren besonders hervorheben, namentlich keine Zunahme der Erregbarkeit der Hemmungsnerven.

Die Abnahme der Pulsfrequenz ist bei Säugethieren niemals bedeutend, aber bereits nach sehr kleinen Dosen wahrnehmbar. Sie tritt auch nach Ausschaltung der Vagi durch Atropin oder Curare auf, ist also von einer Reizung der Hemmungsnerven unabhängig. Harnack und Witkowski geben indessen selbst zu, dass sie die Frage nach der Ursache der Verlangsamung nicht mit Sicherheit zu beantworten vermögen.

Diese Darstellung der Physostigmin-Wirkung fand in der Folgezeit nur wenig Opposition. Am entschiedensten wurde sie von Schweder[1]) (daselbst zahlreiche Literaturangaben) in einer unter Kobert's Leitung ausgeführten Dissertation angegriffen.

Schweder fand, dass die nach Abschnürung an der Vorhofgrenze stillstehende, aber auf jeden Reiz sich contrahirende Kammer des Froschherzens durch Eserin nicht zum Schlagen zu bringen sei. Er schliesst deshalb eine direkte Reizwirkung auf die Musculatur aus. Auch gegen die so oft citirten und so selten nachgeprüften Muscarin-Physostigmin-Kupfersalz-Versuche von Harnack und Witkowski erhebt Schweder sehr beachtenswerthe Einwände.

Die Herzwirkung des Physostigmin erklärt der Autor durch die Annahme, dass das Gift alle Ganglien des Herzens in kleinen Dosen reize, in grossen nach anfänglicher Reizung lähme.

Die Pulsverlangsamung beruhe hauptsächlich auf einer Reizung der Hemmungsganglien. Zu dieser muscarinähnlichen Wirkung geselle sich noch eine Erregung der motorischen Ganglien, die das Herz zu energischen Contractionen veranlasse.

Hedbom[2]), welcher die Einwirkung des Physostigmins auf das nach dem Langendorff'schen Verfahren isolirte Warmblüterherz untersuchte, erhielt wiederum im Grossen und Ganzen mit den Erfahrungen von Harnack und dessen Mitarbeitern übereinstimmende Resultate.

Als constanteste Erscheinung ergab sich eine oft recht bedeutende Herabsetzung der Pulsfrequenz, welche nach Zufuhr von Giftblut mehr oder weniger hervortrat, nach Einleitung von Normalblut aber immer wieder zurückging. Doch brachte das giftfreie Blut stets nur ein allmähliches Ansteigen der Pulsfrequenz hervor und das Gift zeigte zuweilen insofern eine Nachwirkung, als die Verlangsamung noch ein paar Minuten nach dem Zusatze des Normalblutes sich weiter entwickelte.

Durch Atropin gelang es Hedbom, die durch Physostigmin herabgesetzte Pulszahl beinahe zu verdoppeln. Da aber Physostigmin auch nach der ersten Atropineinspritzung nochmals eine beträchtliche Frequenzabnahme hervorrief, gegen die eine folgende Atropingabe unwirksam blieb, glaubt er diesen widersprechenden Thatsachen gegenüber es künftigen Untersuchungen überlassen zu müssen, die Ursache der Pulsverlangsamung bei Physostigmin-Vergiftung endgültig aufzuklären.

Die Höhe der Herzcontractionen wurde durch kleine Gaben (0,4—0,6 mg) allmählich gesteigert, bei fortgesetzter Einwirkung des Giftes oder durch grössere Dosen hingegen herabgesetzt.

Bei unregelmässiger Herzthätigkeit übt das Physostigmin zuweilen einen regulirenden Einfluss aus; andererseits rief unter Umständen das Gift selbst Unregelmässigkeiten hervor.

---

1) Schweder, Ueber Eserin und Eseridin. In.-Diss. Dorpat 1889.

2) Hedbom, Ueber die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolirte Säugethierherz. Skand. Arch. f. Physiol. 1898. Bd. VIII. II. Abh. (S. 168). S. 209 ff.

Digitized by Google

Während des Versuches entwickelte sich mehr und mehr ein bis zum systolischen Stillstand führender Contractionszustand des Herzens. „Diese Wirkung sowie die Steigerung der Amplituden sind wohl als Folgen eines directen Einflusses des Physostigmins auf den Herzmuskel aufzufassen."

In neuester Zeit hat Carlson[1]) die Wirkung des Physostigmins auf das Limulusherz studirt.

Es stellte sich heraus, dass das Gift nur auf den Ganglienapparat eine primäre Reizwirkung entfaltet, die bei Anwendung stärkerer Lösungen von Lähmungserscheinungen gefolgt ist, während selbst grosse Dosen auf den ganglienfreien Theil des Herzens keine Wirkung ausüben. Carlson vertritt weiter die Meinung, dass sich die erregende Wirkung auch auf die Hemmungsganglien erstrecke. Doch sei der Einfluss derselben beim Limulusherzen so gering, dass er nicht zum Ausdruck gelangen könnte. Beim Wirbelthierherzen hingegen überwiege regelmässig der Hemmungsmechanismus und die nach Physostigmin zumeist beobachtete Verlangsamung sei auf eine Reizung derselben zu beziehen, welche mächtiger sei als die gleichzeitige Erregung des motorischen Ganglienapparates.

Im Uebrigen schliesst sich Carlson der Meinung von Cushny an, dass bezüglich des Einflusses des Physostigmins auf das Wirbelthierherz weitere Untersuchungen am Platze wären, einer Ansicht, der jeder zustimmen müsse, der in der Literatur dieses Gegenstandes einigermaassen Umschau gehalten hat. Schon die wenigen hier angeführten Proben aus derselben genügen wohl, diese Forderung gerechtfertigt erscheinen zu lassen.

Meinen eigenen Untersuchungen gab die schon erwähnte Beobachtung, dass die Vorhöfe mit Physostigmin vergifteter Herzen durch faradische Reizung ähnlich wie bei „überdauernder" Vaguserregung zu lang anhaltendem Flimmern gebracht werden konnten, zunächst Ziel und Richtung.

Es sollte bestimmt werden, wie sich der Effect einer Vagusreizung vor und nach Vergiftung mit Physostigmin gestaltet.

Als Versuchsthiere dienten meist Katzen, zuweilen auch Hunde und Kaninchen. Mit Rücksicht auf die namentlich bei Katzen sehr grosse Empfindlichkeit der N. vagi gegenüber dem Curare, wurden die Thiere durch Rückenmarksdurchschneidung gelähmt. Die Vagi wurden am Halse freigelegt, durchschnitten und ihr peripherer Stumpf mittels Platinelektroden faradisch gereizt. Die Wirkung der Vagusreizungen sowie die der Giftinjectionen wurde durch das Verhalten der Blutdruckcurve und durch die Verzeichnung der Herzbewegungen mittels des Suspensionsverfahrens oder mit Hülfe einer plethysmographischen Vorrichtung controlirt.

Vor und nach der Gifteinspritzung in eine Jugularvene wurde der schwächste Strom aufgesucht, durch den noch eine deutliche chrono- oder inotrope Hemmungswirkung von Seiten des Vagus zu erhalten war.

Zur Injection wurde salicylsaures Physostigmin in einer 5prom. Lösung verwendet. Die auf einmal gebrauchte Giftmenge wurde stets mit destillirtem Wasser auf 1 ccm aufgefüllt.

---

1) Carlson, On the point of action of drugs on the heart with special reference to the heart of Limulus. Americ. Journ. of Physiol. 1906. Bd. XVII. (p. 177) p. 196—197.

Digitized by Google

Ausser mit dem käuflichen Merk'schen Physostigmin wurden auch Versuche mit einem älteren ebenfalls von Merck stammenden Präparate ausgeführt. Dasselbe wurde mir über mein Ansuchen in der zuvorkommendsten Weise von Herrn Prof. Harnack, dem ich hiefür zu grösstem Danke verpflichtet bin, zur Verfügung gestellt.

Dieses Präparat ist, wie Prof. Harnack bemerkte, seit 27 Jahren in seinem Besitze und stimmt wahrscheinlich mit seinem amorphen Physostigmin überein. Frische Lösungen desselben erwiesen sich etwas kräftiger wirksam als unsere Substanz; in ihrer Wirkungsweise stimmten sie jedoch mit der letzteren vollständig überein.

Betrachten wir zunächst die Wirkung kleiner Physostigmindosen, d. i. einer Menge von **0,1—0,5** mg, auf Katzen von mittlerer Grösse (2—3000 g).

Diese kleinen Gaben hatten auf die Pulsfrequenz entweder gar keinen Einfluss oder es kam 20—30 Secunden nach der Injection zu einer Verlangsamung der Schlagfolge, die meist unbedeutend war (3—12 Schläge in 60 Secunden) und nur selten höhere Werthe erreichte.

Die Höhe der Pulselevationen nahm in allen Fällen, bei welchen sich die Herzthätigkeit verlangsamte, zu, und zwar um so mehr, je ausgiebiger die Verminderung der Schlagfrequenz war.

War die Pulszahl im Gefolge der Giftinjection unverändert geblieben, so kam es bisweilen nach einer faradischen Vagusreizung zu einer geringen aber dauernden Herabsetzung derselben. Häufig stellte sich aber noch nach längerer Zeit (2—3 Minuten) die frühere Frequenz wieder her.

Die Wirkung einer Vagusreizung mit dem vor der Vergiftung gerade noch erfolgreichen Minimalreiz war schon nach Anwendung dieser 0,1 bis 0,2 mg betragenden Dosen fast ausnahmslos eine intensivere. Es zeigte sich nicht nur eine gesteigerte negativ chronotrope, sondern insbesondere auch eine viel bedeutendere negativ inotrope Wirkung. Die Verkleinerung der Herzcontractionen blieb wenigstens bei Anwendung kleiner Giftgaben meist auf den Vorhof beschränkt, manchmal aber war auch die Contractionsfähigkeit der Herzkammern unzweifelhaft herabgesetzt.

Der Effect der Vagusreizung erwies sich weiter nicht nur der Intensität nach gesteigert, sondern namentlich auch in seiner Dauer wesentlich verlängert.

Während unter normalen Verhältnissen selbst eine sehr kräftige Erregung des Vagus spätestens einige Secunden nach der Einwirkung des Reizstromes vollständig zurückgegangen ist, hält die Wirkung nach Physostigmin-Darreichung wesentlich länger an.

Schon nach Verabreichung der erwähnten Dosen von 0,1—0,5 mg beobachtet man nach einer nur 2—3 Secunden dauernden Reizung des Vagus mit schwachen Strömen eine 20—30 Secunden betragende Nachwirkung.

Bei Einwirkung stärkerer Ströme tritt die Steigerung der Intensität und der Dauer der Hemmungswirkung noch deutlicher hervor.

Digitized by Google

Andererseits kann der zur Reizung des Vagus dienende Strom bis unter den vor der Vergiftung noch erfolgreichen Minimalreiz hinaus abgeschwächt werden, ohne seine Wirkung zu verlieren. Die nach den erwähnten Physostigmingaben auftretende Steigerung des Schwellenwerthes für die Vagusreizung beträgt jedoch selten mehr als 10—20 mm R. A. meines Apparates.

Die verstärkte Wirkung der Vagusreizung tritt schon 20—30 Sec. nach der intravenösen Einspritzung des Physostigmins hervor, erreicht jedoch ihr Maximum gewöhnlich erst nach Ablauf von 2—5 Minuten.

Dosen von 0,1—0,2 mg verlieren manchmal ihre Wirkung schon nach 5—10 Minuten, während Gaben von 0,3—0,5 mg dieselbe in der Regel lange Zeit hindurch bewahren, so dass Reizung des Vagus während des ganzen oft durch mehr als eine Stunde fortgesetzten Versuches den für die Physostigmin-Vergiftung charakteristischen verstärkten Effect zeigte.

Die nach Physostigmingaben von 0,5—3 mg auftretenden Erscheinungen gleichen im Wesentlichen den nach den genannten kleineren Dosen beobachteten und sind nur viel intensiver ausgebildet.

Auch hier sieht man mitunter, dass die Pulsfrequenz zu einer Zeit noch keine Verlangsamung aufweist, in welcher der Vagus, wenn er erregt wird, schon eine hochgradig verstärkte Hemmungswirkung ausübt. Ein Beispiel hiefür ist in Fig. I, Taf. XVI dargestellt. Die Schlagfrequenz, welche in diesem Falle $19^1/_2$ Schläge in 5 Secunden vor der Vergiftung betrug, hatte 30 Secunden nach der Injection von 1,25 mg Physostigmin noch nicht abgenommen. Dennoch führte in diesem Stadium eine 3 Secunden lange Vagusreizung bei R. A. 170 mm, welche ursprünglich (Fig. 1 bei a) nur eine kaum wahrnehmbare Verkleinerung der Vorhofcontractionen ohne Aenderung ihrer Zahl hervorrief, zu einer mehr als 40 Secunden anhaltenden sehr bedeutenden Verkleinerung der Zuckungsgrösse der Vorhöfe bei gleichzeitiger Verminderung der Pulsfrequenz, die vorübergehend bis auf $^1/_3$ der anfänglichen absank. Ueberdies kam es hier fast unmittelbar nach der Vagusreizung scheinbar spontan zum Flimmern der Vorhöfe (absteigende Treppe beim Wiederbeginn der Vorhofsthätigkeit, siehe diesbezüglich meine Angaben in Pflüg. Arch. 1907), welches 20 Secunden anhielt, worauf sich allerdings noch arhythmische aber unverkennbar (aufsteigende Treppe) einer abklingenden Vagusreizung entsprechende Vorhofcontractionen einstellten. Die Schlagfolge blieb aber auch dann noch bei entsprechend vergrösserten Pulswellen verlangsamt und kehrte überhaupt nicht mehr zu der früheren Frequenz zurück.

In anderen Fällen schliesst sich unmittelbar an die Physostigmin-Injection allerdings eine geringe Pulsverlangsamung an, bildet sich aber nach einigen Minuten wieder zurück, während die verstärkte Vaguswirkung bestehen bleibt. In Fig. IIa, Taf. XVI beträgt die Frequenz 17 Schläge in 5 Secunden, verlangsamt sich im Anfang der Fig. IIb deutlich nach Injection von 0,5 mg Physostigmin, steigt aber 2 Minuten später (Fig. IIc) wieder auf 17 Schläge an. Die bei einem R. A. von 180 mm fast erfolglose Vagusreizung (Fig. IIa) ist 20 Secunden nach der Vergiftung (Fig. IIb) sehr intensiv wirksam und ruft ausserdem ein 45 Secunden

Digitized by Google

lang anhaltendes Vorhofflimmern hervor. Eine zweite Vagusreizung (Fig. II c) zeigt zwar noch eine viel kräftigere und persistirende Wirkung, bringt aber den Vorhof nicht mehr zum Flimmern.

Das Vorhofdelirium nach Vagusreizung bei mit Physostigmin vergifteten Herzen ist relativ häufig, aber keineswegs regelmässig zu beobachten. Nach meinen Erfahrungen hat es den Anschein, dass dasselbe in der ersten Zeit nach der Giftinjection etwas leichter eintritt als in den späteren Stadien.

Wenn auch die angeführten Beispiele zeigen, dass die Pulszahl nach diesen Physostigmingaben nicht nothwendig abnehmen muss, so kommt es doch in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle zu einer je nach der Giftdosis mehr oder weniger beträchtlichen Verlangsamung. Dabei ist es auffallend, dass sich dieselbe erst nach einer Reizung des Vagus entwickelt oder doch noch weiter verstärkt.

Der ursprünglich wirksame Minimalstrom konnte nach Injection von 2—3 mg Physostigmin gewöhnlich um 30—40 mm, in einzelnen Fällen selbst um 80—100 mm R. A. meines Apparates abgeschwächt werden. Die Verstärkung des Reizerfolges der Vagi zeigt sich manchmal bei Reizung mit schwächeren Strömen nur in einer anhaltenden negativ inotropen Wirkung. Stärkere Ströme führen dagegen immer zu einer beträchtlichen Verlangsamung und erzeugen oft ausserordentlich lang anhaltende Stillstände des Herzens. Bei Hunden sah ich solche von mehr als 15 Secunden Dauer. Auch die Nachwirkung ist eine sehr protrahirte. Sie beträgt bei Katzen meist 1—2 Minuten, kann aber noch länger andauern. So führte z. B. in einem Versuche Reizung des Vagus durch 2 Secunden bei einem R. A. von 50 mm vor der Vergiftung zu einer 8 Secunden währenden Hemmungswirkung, welche nach der Application von 1,5 mg Physostigmin 200 Secunden anhielt.

Kleinere Physostigmingaben wiederholt beigebracht, summiren sich in ihrer Wirkung.

Die ausserordentlich intensive Wirkung einer faradischen Reizung der Vagi mit Physostigmin vergifteter Thiere führt nicht selten trotz künstlicher Respiration und Halsmarkdurchschneidung zum Auftreten von Erstickungskrämpfen. Der Blutstrom in der Lunge wird infolge der seltenen Herzcontractionen excessiv verlangsamt und überdies staut sich das Blut wegen der andauernden und starken inotropen Hemmung der Vorhöfe sowohl in diesen, als auch in ihren Zuflussgebieten. Für die Lunge entsteht dadurch ein weiteres mechanisches Respirationshinderniss. In diesem von v. Basch als Lungenschwellung und Lungenstarrheit bezeichneten Zustande bedarf es, um die Lunge in gleichem Maasse wie früher ventiliren zu können, einer verstärkten Lufteinblasung.

Auch bei spontan athmenden, mit Physostigmin vergifteten Thieren macht sich, wenn der Vagus kräftig gereizt wird, die infolge der stärkeren Spannung und Füllung der Alveolarcapillaren behinderte Excursionsfähigkeit der Lungen geltend. In Fig. III, Taf. XVI ist die Athmungs- und Blutdruckcurve eines mit 0,7 mg Physostigmin vergifteten Kaninchens dargestellt. Ein Vagus war erhalten, der andere durchschnittene wurde entsprechend der Marke 3 Secunden lang bei einem R. A. von 50 mm

Digitized by Google

gereizt. Die dadurch erzeugte beträchtliche und anhaltende Verlangsamung des Herzschlages ist in dem Stadium ihrer stärksten Ausbildung von einer sowohl die Inspiration als auch die Exspiration betreffenden Verkleinerung der Athmungsexcursionen begleitet. (Ich möchte übrigens nicht unerwähnt lassen, dass diese Erscheinungen auch durch eine verstärkte Wirkung des Vagus gegenüber der Bronchialmusculatur erklärt werden könnten. Auch die durch das Gift bedingte Hypersecretion der Bronchialschleimhaut dürfte hiebei eine Rolle spielen.)

3 mg und darüber betragende Physostigmingaben bedingen bis zu einer gewissen Grenze eine noch zunehmende Pulsverlangsamung und eine weitere Verstärkung der Wirkung einer Vagusreizung. Wird aber dann noch mehr Gift zugeführt, so sinkt die Schlagfolge des Herzens nicht mehr weiter ab und der zur Reizung des Vagus nöthige Strom muss erheblich verstärkt werden. Ja es kann auf diese Weise der zur Erzeugung einer Hemmungswirkung nöthige Schwellenreiz über den Werth des ursprünglichen steigen, d. h. es sind, um den Vagus zu erregen, jetzt stärkere Ströme erforderlich. Aber auch unter diesen Umständen erweist sich die einmal ausgelöste Hemmungswirkung des Vagus besonders nachhaltig. Ein plötzliches Emporschnellen der Pulszahl, wie dies Schweder (l. c.) gesehen hat, habe ich nicht beobachtet, ebensowenig sah ich auch nach sehr grossen Giftdosen vollständige Lähmung des Vagus eintreten.

Es wurde schon wiederholt der Thatsache Erwähnung gethan, dass die Vorhöfe mit Physostigmin vergifteter Herzen bei Vagusreizung nicht selten spontan in Flimmern gerathen. Mit Sicherheit kann man lange anhaltendes Flimmern der Vorhöfe erzeugen, wenn man nach Intoxication mit Physostigmin kurze Zeit hindurch den Vagus und einen Vorhof gleichzeitig faradisch reizt. Die Stärke des den Vorhof treffenden Stromes kann dabei so gewählt sein, dass das durch denselben am unvergifteten Herzen hervorgerufene Delirium mit der Dauer der Einwirkung des Reizstromes zusammengefallen wäre. In Fig. 4a, Taf. XVII ist der Effect einer Vagusreizung vor der Intoxication, in Fig. 4 b u. c nach der successiven Einspritzung von zusammen 5 mg Physostigmin dargestellt. Die Vagusreizung dauerte jedesmal etwa $3^1/_2$ Secunden und erfolgte bei demselben R. A. von 100 mm. Fig. 4 b u. c unterscheiden sich ihrer Genese nach dadurch, dass in letzterem Falle die Vagusreizung mit einer gleichzeitigen Reizung des Vorhofs bei R. A. 200 mm combinirt wurde.

Fig. 4 b zeigt die enorme Verstärkung der Wirkung der Vagusreizung, die am klarsten an der Blutdruckcurve zu Tage tritt. Die Vorhof- und Kammercurven sind durch die in Folge der hochgradigen Verlangsamung des Blutstromes auftretenden Erstickungskrämpfe, sowie durch die von der künstlichen Athmung herrührenden Ausschläge allzu sehr deformirt. Immerhin sieht man aber, dass die Hemmung der Vorhofschläge allmählich einsetzt und bei abklingender Erregung nach und nach abnimmt. Die Zusammenziehungen der geblähten Kammern bleiben dabei ziemlich regelmässig und erzeugen die charakteristischen grossen und seltenen Vaguspulse.

Digitized by Google

In Fig. 4c, Taf. XVII geräth der Vorhof wegen der gleichzeitigen directen Reizung desselben sofort in Flimmern, was zunächst schon aus dem plötzlichen Aufhören und dem ebenso unvermittelten Wiedereintritt seiner rhythmischen Bewegungen hervorgeht. Ueberdies aber führen die vom flimmernden Vorhof ausgehenden Impulse zu einer arhythmisch beschleunigten Kammerthätigkeit, welche hier an dem Verhalten der Blutdruck- und Ventrikelcurve leicht verfolgt werden kann.

Die Dauer des Vorhofdeliriums und der davon abhängigen Ventrikelarhythmie in Fig. 4c auf Taf. XVII fällt annähernd mit der Dauer der Nachwirkung der Vagusreizung in Fig. 4b zusammen.

Die Vorhöfe des mit Physostigmin vergifteten Herzens gerathen aber nicht nur gelegentlich nach Vagusreizung, und regelmässig infolge combinirter Vorhof- und Vagusreizung, sondern ebenso sicher auch durch Vorhofreizung allein in länger anhaltendes Flimmern. Nur ist in letzterem Falle meist die Anwendung etwas stärkerer Ströme nothwendig, die auch am unvergifteten Herzen ein den einwirkenden Reiz wenigstens ganz kurze Zeit überdauerndes Flimmern hervorrufen. Ein besonderes Beispiel hierfür anzuführen ist wohl überflüssig.

Die gesteigerte Wirkung des Herzhemmungsapparates äussert sich nach Physostigminvergiftung nicht nur bei elektrischer, sondern in gleicher Weise auch bei toxischer Erregung des Vagus. Als interessantes Beispiel dieser Art möchte ich nur den Einfluss des Nicotins auf ein vorher mit Physostigmin vergiftetes Herz hervorheben. Das Nicotin wirkt bekanntlich erregend auf die cardialen Vagusapparate und erzeugt dadurch eine vorübergehende Verlangsamung der Pulsfrequenz und Blutdrucksenkung. Bei noch bestehender Verlangsamung beginnt indessen der Blutdruck infolge der Reizwirkung des Nicotins auf die peripheren gefässverengenden Apparate bald darauf bis weit über das ursprüngliche Niveau zu steigen, wobei, wenigstens sehr häufig, die herabgesetzte Frequenz in eine mehr oder weniger bedeutende Zunahme der Schlagzahl übergeht. Bei Thieren, welche eine genügende Dosis Physostigmin (2—3 mg) erhalten haben, sind diese Erscheinungen dahin modificirt, dass die secundäre Beschleunigung des Herzschlages vollständig, und die Drucksteigerung ebenfalls entweder gänzlich wegfällt oder doch nur sehr geringfügig ausgeprägt ist, während umgekehrt der Grad und die Dauer der Frequenzabnahme ausserordentlich zunehmen. Auf letzteren Umstand ist denn auch das Ausbleiben der Steigerung des Blutdrucks und der beschleunigten Herzaction zurückzuführen. Dass das Physostigmin nicht etwa jene Apparate lähmt, welche den Angriffspunkt der in Wegfall kommenden Phänomene der Nicotinwirkung bilden, geht daraus hervor, dass wenigstens vorübergehend eine ansehnliche Erhöhung des Blutdrucks erfolgt, wenn das Nicotin nicht durch eine Jugularvene, sondern in das cardiale Ende einer Carotis eingespritzt wird. Dasselbe gelangt dann mit Umgehung des Herzens zunächst in die peripheren Gefässe und kann hier seine charakteristische Wirkung entfalten. Kleine Nicotingaben erzeugen bei dieser Versuchsanordnung sogar ausschliesslich eine Steigerung des Blutdrucks, während nach grösseren Mengen noch genügend viel Gift nach Passiren des grossen Kreislaufes in das

Digitized by Google

Herz gelangt, um nun secundär die Schlagfolge zu verlangsamen und den Blutdruck dementsprechend mehr oder weniger herabzudrücken.

Es erhebt sich nunmehr die Frage, welche Deutung wir den hier beschriebenen nach Physostigmin-Vergiftung zu beobachtender Erscheinungen, d. i. der Verstärkung und Verlängerung der Hemmungswirkung des Vagus, der Pulsverlangsamung und der Vergrösserung der Pulswellen sowie endlich dem unter den angeführten wechselnden Bedingungen auftretenden Vorhofflimmern zu geben berechtigt sind.

Was zunächst die anhaltend verstärkte Wirkung der Vagusreizung betrifft, so kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, dass dieselbe allein auf eine Steigerung der Erregbarkeit des cardialen Hemmungsapparates zurückzuführen ist. Dies geht aus dem Umstande hervor, dass schon ganz kleine Giftmengen, welche weder die Zahl noch die Grösse und Form der Herzcontractionen wahrnehmbar zu verändern im Stande sind, eine beträchtliche Erhöhung der Reizbarkeit des Vagus bedingen, die oft erst in dem Momente in Erscheinung tritt, in welchem der Vagus erregt wird.

Wir haben es also hier mit einer Giftwirkung von besonderer Eigenart zu thun, die der des Strychnins an die Seite gesetzt werden kann. Es möge daran erinnert werden, dass dieser Vergleich schon früher einmal zur Charakterisirung anderer Wirkungen des Physostigmins gezogen worden ist, indem Bezold und Götz das Calabar „als das Strychnin für die Centra der unwillkürlichen Bewegungen“ bezeichnet haben. Diesen Forschern sowie namentlich Arnstein und Sustschinsky gebührt das Verdienst, die die Erregbarkeit des Hemmungsapparates steigernde Wirkung des Physostigmins zuerst erkannt und beschrieben zu haben[1]).

Viel grösseren Schwierigkeiten begegnen wir bei der Erklärung der durch Physostigmin erzeugten Pulsverlangsamung. Harnack und Witkowski glaubten, dass dieselbe direct von einer Reizung des Herzmuskels abhängig sei, indem das unter Physostigmineinfluss stärker arbeitende Herz zur Ausführung seiner Systole und Diastole einer längeren Zeit bedürfe. Einen Einfluss der Hemmungsnerven auf die Abnahme der Schlagzahl des Herzens hielten diese Autoren deshalb für ausgeschlossen, weil die Verlangsamung auch nach völliger Ausschaltung der Hemmungsnerven durch Atropin oder Curare auftrat.

Ich kann diese Angabe nur insoweit bestätigen, als thatsächlich grosse, 4 mg übersteigende, oft sogar erst 1 cg betragende intravenös applicirte Physostigmingaben im Stande sind die Pulsfrequenz

---

1) Vor Kurzem hat v. Tabora (Ueber die exp. Erzeugung von Kammersystolenausfall und Dissociation durch Digitalis. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. S. 499) den Nachweis erbracht, dass Digitalin ebenfalls die Erregbarkeit des Vagusapparates des Säugethierherzens zu erhöhen vermag. Doch scheint hier die Wirkung wesentlich schwächer zu sein. Dagegen hat Böhm (Pflüg. Arch. 1872. Bd. V. S. 164) schon früher das Digitalin in gleichem Sinne und mit derselben Intensität auf das Froschherz wirken gesehen, wie es für Physostigmin beim Säugethier zutrifft.

Digitized by Google

auch nach vollständiger Curare- und Atropin-Lähmung des Vagus herabzusetzen. Die unter diesen Umständen auftretende Verlangsamung bleibt jedoch stets hinter der durch kleinere Giftmengen (2—3 mg) bei intacten Vagis zu erzielenden Frequenzabnahme bedeutend zurück. Da nun die viel ausgesprochenere Verlangsamung, welche schon 3—4 mg Physostigmin bei erregbaren Hemmungsnerven hervorrufen, nach Atropinisirung vollständig ausbleibt, so folgt daraus wohl, dass sie durch den cardialen Vagusapparat vermittelt wird.

Einen anderen Ursprung muss hingegen die Frequenzabnahme haben, welche auch nach Ausschaltung der Vagi nur durch verhältnissmässig sehr grosse Giftmengen erzeugt werden kann.

Die Art und Weise, wie das Physostigmin mittels der cardialen Vagusapparate die Herzschlagfolge verlangsamt, kann eine zweifache sein. Einerseits könnte das Gift den Vagus direct erregen, andererseits könnte die Verlangsamung secundär in Folge der gesteigerten Erregbarkeit des Vagus zu Stande kommen.

Eine Reihe von Umständen scheint mir mehr für ein secundäres, von der gesteigerten Erregbarkeit des Vagus abhängiges Entstehen der Frequenzabnahme zu sprechen. So die Thatsache, dass manchmal auch nach Dosen von 1—2 mg Physostigmin die Erregbarkeitssteigerung des Vagus der Pulsverlangsamung vorangeht, dass sich die Frequenzabnahme oft erst an eine directe Vagusreizung (durch den elektrischen Strom) anschliesst und in der Regel, wie ich schon hervorgehoben habe, überhaupt keine hochgradige wird. In gleichem Sinne spricht die verstärkte Wirkung künstlich beigebrachter, den Vagus erregender Stoffe (Nicotin) nach Vergiftung mit Physostigmin, sowie endlich die Beobachtung, dass auch vom centralen Nervensystem ausgehende Einflüsse nach Application von Physostigmin eine viel intensivere Wirksamkeit entfalten können.

In dieser Beziehung scheint mir der folgende Versuch von besonderem Interesse:

Ein leicht curarisirter, künstlich geathmeter Hund zeigte geringe Schwankungen der Pulsfrequenz derart, dass periodenweise Gruppen von frequenten und verlangsamten Schlägen mit einander abwechselten. Nach Injection von 1,5 mg Physostigmin wurden diese Schwankungen, wie dies Fig. 5, Taf. XVII, zeigt, ganz ausserordentlich verstärkt. Die Vorhöfe, welche auch früher schon mit der Pulsverlangsamung zusammenfallend eine geringe Verkleinerung ihrer Contractionsgrösse erkennen liessen, zeigten jetzt ganz enorme Schwankungen derselben. Gleichzeitig mit dem Eintritt der Abnahme der Schlagzahl wurden auch ihre Zusammenziehungen rasch schwächer und bald kaum noch wahrnehmbar, worauf dann eine stufenweise Vergrösserung derselben bis fast zur normalen Amplitude erfolgte, während auch die Pulszahl wieder zunahm. Nach der in Fig. 5, Taf. XVII, bei + vorgenommenen Durchschneidung des 2. Vagus hörten diese periodischen Schwankungen der Puls- und Contractionsgrösse definitiv auf. Daraus kann geschlossen werden, dass wir es hier mit periodisch in der Bahn des Vagus verlaufenden Erregungen zu thun haben, die nach Physostigmin-Vergiftung in Folge der gesteigerten Erregbarkeit des Vagusapparates neben einer mässigen chronotropen Hemmung eine mächtige negativ-inotrope Wirkung auf die Vorhöfe ausüben.

Digitized by Google

Ueber die Genese der nach Ausschaltung der Herzhemmungsapparate durch Curare und Atropin noch zu erzielenden Pulsverlangsamung konnte ich keine vollständige Klarheit gewinnen. Die grösste Wahrscheinlichkeit scheint mir noch die Annahme für sich zu haben, dass es sich dabei um eine vorübergehende Schädigung des die Ursprungsreize der Herzbewegung bildenden Mechanismus handelt.

Bei tief curarisirten mit 2—3 mg Atropin vorbehandelten Katzen wirkte gewöhnlich erst 1 cg Physostigmin deutlich pulsverlangsamend. Die Frequenzabnahme betrug auch dann nicht mehr als 6 bis höchstens 12 Schläge in einer Minute bei einer durchschnittlichen Schlagfrequenz von 250. Im Gegensatze zu dem Verhalten bei intacten Vagis war die Verlangsamung gewöhnlich in 1—2 Minuten abgeklungen und in einzelnen Fällen war sie sogar von einer Beschleunigung der Herzthätigkeit gefolgt. Die suspendirten Herzkammern zeigten meist gar keine Aenderung ihrer Contractionsgrösse, doch wurde gelegentlich sowohl Abnahme als auch Zunahme derselben beobachtet. Der Blutdruck stieg regelmässig nach der Injection um 20—30 mm Hg an.

Versuche an in gleicher Weise curarisirten und atropinisirten Katzen, deren Kreislauf nach der Methode von Bock-Hering auf Herz und Lunge eingeschränkt war, lieferten im Ganzen ähnliche Ergebnisse. Die Blutdrucksteigerung blieb jedoch hier mit einer einzigen Ausnahme regelmässig aus.

Experimente am Langendorff'schen Präparate zeigten ebenfalls trotz vorausgegangener Atropinisirung jedesmal nach Physostigmin Verlangsamung der Schlagfrequenz. Doch erwiesen sich hier schon bedeutend kleinere Giftmengen (1—2 mg) wirksam, ein Umstand, der leicht verständlich ist, da ja bei dieser Versuchsanordnung die ganze injicirte Giftmenge direct in das Coronargefässsystem gelangt. Die Frequenzabnahme war fast regelmässig und zwar schon bei den wirksamen Minimaldosen von einer Verkleinerung der Zuckungsgrösse der Herzkammern begleitet. In einem Falle schloss sich an die primäre Verkleinerung bei schon abklingender Verlangsamung eine Verstärkung der Herzcontractionen an.

Es liess sich also eine gesetzmässige Beziehung der Pulsverlangsamung in Folge von Physostigmin-Injection nach Lähmung der Vagi zu dem Verhalten des Blutdrucks oder zu Aenderungen der Zuckungsgrösse des Herzmuskels nicht feststellen.

Was nun weiter die Vergrösserung der Pulswellen betrifft, so lässt sich dieselbe nicht ohne Weiteres, wie dies Harnack annimmt, auf eine Aenderung des Muskelzustandes zurückführen. Bei erhaltenen Vagis fehlt constant jedes Anzeichen für eine solche gesteigerte Thätigkeit des Herzens. Die Zuckungsgrösse der Vorhöfe und Kammern bleibt entweder unverändert oder nimmt sogar ab. Reizt man hingegen im Stadium einer durch Physostigmin erzeugten ausgesprochenen Pulsvergrösserung den Accelerans und erzeugt so wirklich eine Zunahme der Ventrikelamplituden, so werden die Pulselevationen nicht grösser, sondern in der Regel kleiner und zugleich frequenter. In den Fällen, wo die Acceleransreizung keine augmentatorische Wirkung entfaltet,

Digitized by Google

sondern nur die vor der Physostigmin-Vergiftung beobachtete Frequenz wiederherstellt, kommt auch die ursprüngliche Höhe der Pulswellen wieder zum Vorschein. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Höhe der Pulsschwankungen in erster Linie von der Zahl der Herzschläge abhängig ist.

Es liegt demnach um so näher, die Vergrösserung der Pulse bei der Physostigmin-Vergiftung mit der Verlangsamung des Herzschlages in Zusammenhang zu bringen, als beide Erscheinungen stets miteinander parallel verlaufen, ohne dass sich wenigstens in den bisher angeführten mehrfach variirten Versuchen eine ähnliche Beziehung zu einer aus der Grösse der Zuckungscurve erkennbaren Verstärkung der Herzaction feststellen liesse.

Um jedoch Aenderungen der Herzthätigkeit richtig beurtheilen zu können, ist es nothwendig, alle einzelnen Factoren derselben zu bestimmen. Es müssen also Schlagvolum und Schlagfrequenz, sowie der Widerstand, gegen welchen sich das Herz entleert, gemessen werden, Grössen, deren Beziehungen zu einander übersichtlich durch die jeweilige Herzarbeit, d. i. durch das Product der in der Zeiteinheit geförderten Blutmenge (Secundenvolum) in den Druck dargestellt werden. Die Schwierigkeit dieses Problems liegt bei Warmblütern vor allem in der Methodik einer verlässlichen Bestimmung des Schlagvolums.

Ich habe zu diesem Zwecke ein von Johansson und Tigerstedt[1]) angegebenes Verfahren benutzt. Dasselbe besteht darin, dass die Herzkammern in einen Plethysmographen eingeschlossen werden, dessen Höhle mit einem Pistonrecorder communicirt. Als Plethysmograph diente ein nach den Angaben von Rothberger zweckmässig geformtes Glasgefäss, welches vor anderen Instrumenten gleicher Art den Vortheil voraus hat, dass es während des Versuches eine directe Beobachtung des Herzens gestattet. Ueber die Mündung dieses Apparates wird eine Gummimembran gespannt, welche in jedem Falle gerade soweit durchlocht wird, dass die Kammern ohne Behinderung der Vorhofentleerung noch luftdicht in den Apparat eingeführt werden können. Das ist dann der Fall, wenn der Hebel des Recorders die ihm durch verschiedene Füllung des Plethysmographen mit Luft gegebene Lage dauernd beibehält und wenn der Blutdruck bei Einführung des Herzens in den Apparat weder sinkt noch bei Entfernung aus demselben erheblich steigt.

Durch die Ausschläge des Pistonrecorders werden unter diesen Bedingungen die Volumschwankungen beider Kammern registrirt. Dieselben werden nach Millimetern gemessen und der Aichung des Pistonrecorders entsprechend auf die richtigen Werthe reducirt. Da jeder Ausschlag des Recorders der durch die Entleerung beider Kammern bewirkten Volumschwankung entspricht, so muss man, da ja beide Ventrikel gleichviel Blut auswerfen, nach dem Vorgange von Roy und Adami[2]) die bestimmte Zahl halbiren, um das eigentliche Schlagvolum zu erhalten.

1) Johansson und Tigerstedt, Ueber die Herzthätigkeit bei verschieden grossem Widerstand in den Gefässen. Skand. Arch. f. Physiol. 1891. Bd. II. (p. 409). Cap. III. p. 422 u. ff.

2) Roy und Adami, Contributions to the Physiology and Pathology of the mammalian heart. Philosoph. Transactions. 1892. Bd. 183 B. (p. 199). p. 204.

Digitized by Google

Während Johansson und Tigerstedt der Ansicht sind, dass die durch diese Methode erhaltenen Werthe nur für relative Bestimmungen gut verwendbar sind, ist Rothberger[1]) in seinen Untersuchungen, auf welche ich auch bezüglich der übrigen Details des Verfahrens hinweisen möchte, zu dem Resultate gelangt, dass in guten Versuchen die gewonnenen Zahlen mit den absoluten innerhalb einer Fehlergrenze von maximal 7 pCt. übereinstimmen.

In den folgenden Tabellen sind zwei mit Hülfe der geschilderten Methode ausgeführte Experimente wiedergegeben. Der erste Stab enthält die Angabe der laufenden Zeit, der 2. die Frequenz des Herzschlages in 5 Secunden, der 3. den Druck in mm Hg. Der 4. Stab giebt die Summe der in je 5 Secunden gemessenen Ausschläge des Pistonrecorders in Millimetern wieder, wobei je 26 mm gemäss der Aichung desselben 5 ccm Flüssigkeitsvolum entsprechen. Im 5. und 6. Stabe sind daraus das durchschnittliche Secunden- und Schlagvolum berechnet. Der 7. Stab enthält sodann das Product aus Secundenvolum in den herrschenden Druck, also den Werth der Herzarbeit in Grammcentimetern (gcm), wobei das specifische Gewicht des Blutes mit 1, das des Hg mit 13,6 in Rechnung gestellt wurde. Die dem Blute bei der Austreibung ertheilte Geschwindigkeit wurde bei der Berechnung der Herzarbeit nicht berücksichtigt.

Tabelle I.

Versuch vom 25. September 1906. Katze 2000 g. Halsmark und Vagi durchschnitten.

Zeit	Frequenz in 5 Sec.	Druck in mm Hg	Summe der Ausschläge d. Recorders in 5 Sec.	Sec.-Volum in ccm	Schlag-Volum in ccm	Herzarbeit in gcm pro Sec.	Anmerkungen
10^{45}	16	86	192	3,7	1,1	432	—
10^{50}	16	92	192	3,7	1,1	462	—
10^{52}	16	92	192	3,7	1,1	462	Injection von 0,2 mg Physostigmin.
10^{55}	15½	94	180	3,5	1,1	434	—
10^{57}	14	94	170	3,3	1,1	412	—
11^{00}	15	94	180	3,5	1,1	434	Injection von 0,5 mg Physostigmin.
11^{2}	13½	102	160	3,1	1,1	430	—
11^{6}	13	88	174	3,3	1,3	394	—
11^{10}	13	84	179	3,4	1,3	388	—
11^{12}	13	80	160	3,1	1,2	337	—
11^{15}	12	78	153	2,9	1,2	321	—
11^{17}	11½	72	144	2,8	1,2	275	—
11^{21}	12	66	140	2,7	1,1	242	—
11^{23}	11½	98	176	3,4	1,4	453	Inj. v. 5 mg Physostigmin. Krämpfe, Drucksteigerung.
11^{25}	10	68	155	3,0	1,5	277	Abklingen der Krämpfe.
11^{26}	3	34	73	1,4	2,3	65	Vagus-Reizung R.-A. 12.
11^{29}	9	62	220	4,2	2,3	353	Nachwirkung der Vagus-Reizung.
11^{30}	8	44	150	2,9	1,8	174	—
11^{32}	7½	54	165	3,2	2,1	243	Inj. v. 5 mg Physostigmin. Fibrilläre Zuckungen.
11^{33}	7	38	120	2,3	1,6	118	—
11^{37}	5½	32	130	2,5	2,3	109	—

1) Rothberger, Ueber eine Methode zur directen Bestimmung der Herzarbeit im Thierexperimente. Pflüger's Arch. Bd. 118. 1907. S. 353 u. ff.

Digitized by Google

Tabelle II.

Versuch vom 4. October 1906. Katze 5000 g. Halsmark und Vagi durchschnitten.

Zeit	Frequenz in 5 Sec.	Druck in mm Hg	Summe der Ausschläge d. Recorders in 5 Sec.	Sec.-Volum in ccm	Schlag-Volum in ccm	Herzarbeit in gcm pro Sec.	Anmerkungen
11^{42}	$17^1/_2$	46	280	5,4	1,5	337	—
11^{45}	17	46	290	5,6	1,6	351	Vide Taf. XVIII, Fig. VI a.
11^{48}	17	42	272	5,2	1,5	297	—
11^{50}	$15^1/_2$	37	256	4,9	1,6	246	Vide Taf. XVIII, Fig. VI b. Vagus-Schwellenwerth = R.-A. 220 mm.
11^{55}	14	36	235	4,5	1,6	219	Injection von **0,5 mg** Physostigmin.
11^{57}	13	36	237	4,6	1,8	226	—
11^{58}	11	36	234	4,5	2,1	218	Vide Taf. XVIII, Fig. VI c.
12	$10^1/_2$	34	227	4,4	2,1	204	—
12^4	10	36	248	4,8	2,4	235	Bei abklingender Vagusreizung.
12^5	10	34	240	4,6	2,3	212	—
12^8	10	34	230	4,4	2,2	197	Injection von **0,5 mg** Physostigmin.
12^{10}	$9^1/_2$	34	235	4,5	2,4	208	—
12^{13}	9	32	234	4,5	2,5	195	Vide Taf. XVIII, Fig. VI d. **Vagus-Reizung R.-A. 220 mm.**
12^{14}	5	26	180	3,5	3,5	120	
12^{15}	$8^1/_2$	32	247	4,8	2,8	208	
12^{18}	9	30	234	4,5	2,5	184	Injection von **0,5 mg** Physostigmin.
12^{20}	9	29	228	4,4	2,4	174	Darmcontractionen und schwache Muskelzuck.
12^{22}	$9^1/_2$	30	250	4,8	2,5	196	
12^{24}	$8^1/_2$	28	221	4,3	2,5	163	—
12^{26}	9	30	245	4,7	2,6	192	Injection von **0,5 mg** Physostigmin. Unruhe des Thieres.
12^{27}	10	30	230	4,4	2,2	180	—
12^{31}	8	30	240	4,6	2,9	188	Vide Taf. XVIII, Fig. VI e. Unruhe, schwache Zuckungen.
12^{33}	$8^1/_2$	29	232	4,5	2,6	177	Inj. v. **1 mg** Physostigmin.
12^{36}	8	29	224	4,3	2,7	170	—
12^{37}	—	—	—	—	—	—	Injection von **1,5 mg** Physostigmin.
12^{38}	8	30	200	3,8	2,4	155	—
12^{42}	9	28	212	4,1	2,3	156	Injection von **0,1 ccm** Adrenalin.
12^{43}	14	64	360	6,9	2,5	601	—
12^{44}	14	46	363	7,0	2,5	438	—
12^{47}	14	32	260	5,0	1,8	218	—
12^{53}	12	28	236	4,5	1,9	171	Injection von **0,2 ccm** Adrenalin.
12^{54}	13	102	390	7,5	2,9	1040	—
12^{57}	13	30	260	5,0	1,9	204	Inj. v. **0,3 ccm** Adrenalin. Vide Taf. XVIII, Fig. VI f.
12^{59}	13	114	377	7,3	2,8	1132	

Betrachten wir zunächst die Tabelle I, so sehen wir, dass der Werth der Herzarbeit im Allgemeinen continuirlich sinkt, während das Schlagvolum zunimmt. Vergleicht man hingegen das Verhalten des Schlagvolums mit dem der Schlagzahl, so zeigt sich sofort, dass mit jedem Schlage um so mehr Blut gefördert wird, je langsamer das Herz schlägt.

Digitized by Google

Es ist also die Pulsverlangsamung und die damit verbundene bessere diastolische Füllung des Herzens und nicht etwa eine bessere Arbeit desselben, welche nach Physostigminvergiftung das Schlagvolum und damit auch die Pulswellen vergrössert. Nur unmittelbar nach Injection grösserer Physostigmindosen sieht man die Herzarbeit zugleich mit dem Schlagvolum anwachsen. Da aber die Pulsfrequenz weiter abfällt und überdies gleichzeitig in Folge der Giftinjection Muskelzuckungen sowie mehr oder weniger lebhafte Darmcontractionen eintreten, so wird man nicht fehlgehen, wenn man auch hier in der selteneren Schlagfolge und in dem durch die Muskelzuckungen und Darmcontractionen vermehrten Blutzufluss zum Herzen die Ursache der gesteigerten Auswurfsmenge erkennt. Auch in der Nachwirkung einer Vagusreizung können Schlagvolum und Herzarbeit parallel verlaufen. Die in Folge der Physostigminvergiftung besonders starke und anhaltende Pulsverlangsamung führt zu einer so sehr vermehrten Füllung des Herzens, dass trotz der viel ausgiebigeren Schläge dennoch ein grösseres Quantum Blut in den Kammern zurückbleibt. Man erkennt dies sehr deutlich aus dem Sinken des Secundenvolums und dem Ansteigen der systolischen Fusspunkte des Kammer-Plethysmogrammes (z. B. in Fig. VId, Taf. XVIII). In der Folge wird nun bei abklingender Vaguswirkung dieses remanente Blutquantum ausgeworfen und da gleichzeitig auch der Druck ansteigt, ergiebt sich eine Steigerung der Herzarbeit. Dieselbe ist jedoch nicht die Ursache, sondern die Folge des vermehrten Schlagvolums.

Dieselben Betrachtungen haben auch für das in Tabelle II wiedergegebene Experiment Geltung. Einzelne Phasen dieses Versuches sind in Fig. VIa—f, Taf. XVIII graphisch dargestellt. In den Anmerkungen zur Tabelle II ist auf die zugehörigen Plethysmogramme und Blutdruckcurven, welche der Berechnung zu Grunde liegen, jedes Mal hingewiesen. (Die Abscisse für den Blutdruck liegt 18 mm über der Linie der Zeitmarkirung.) Fig. VIa u. b, Taf. XVIII zeigt die Verhältnisse vor der Vergiftung. Vagusreizungen haben in diesem Stadium die gewöhnliche mit dem Reize rasch abklingende Wirkung. Und zwar ist in Fig. VIa, Taf. XVIII die Wirkung einer Vagusreizung von mittlerer Stärke, in Fig. VIb, Taf. XVIII der Effect der Vagusreizung mit dem in diesem Falle vor der Vergiftung noch wirksamen Minimalstrom dargestellt. Fig. VIc, Taf. XVIII $2^1/_2'$ nach Injection von 0,5 mg Physostigmin lässt bereits die Vergrösserung des Schlagvolums und der Pulse bei gleichzeitiger Verlangsamung derselben erkennen. In Fig. VId, Taf. XVIII sind diese Veränderungen nach einer zweiten gleich grossen Giftgabe noch deutlicher ausgeprägt. Auch gelangt hier der verstärkte und anhaltende Effect der früher (Fig. VIb, Taf. XVIII) fast wirkungslosen Vagusreizung bei R. A. 220 mm zu klarem Ausdruck. Fig. VIe, Taf. XVIII stellt die weitere Entwicklung der nach Physostigminvergiftung am Kammerplethysmogramm und der Blutdruckcurve zu beobachtenden Erscheinungen dar. Fig. VIf, Taf. XVIII zeigt endlich, dass nach Injection von Adrenalin, nachdem der Blutdruck wieder sein früheres Niveau erreicht hat, zugleich mit der Zunahme der Frequenz sowohl der Puls als auch das Schlagvolumen entsprechend abgenommen haben. Eine weitere Injection

Digitized by Google

von 0,3 ccm Adrenalin lässt aber erkennen, dass unter Umständen Puls und Schlagvolumen auch bei unveränderter Frequenz erheblich ansteigen kann. Dieses Verhalten ist hier im Gegensatze zum Physostigmin auf die bessere Herzarbeit zu beziehen. Das unter dem Einfluss des Adrenalins kräftiger schlagende Herz wirft grössere Blutmengen (vermehrtes Schlagvolum) in das verengerte Gefässsystem. Trotz seiner grösseren Spannung werden deshalb in demselben höhere Pulswellen verzeichnet.

Nach Untersuchungen von Tigerstedt[1]) nimmt in Folge der durch Adrenalin bewirkten starken Gefässcontraction die pro Minute aus dem Herzen herausgetriebene Blutmenge oft in sehr erheblichem Grade ab. Das abweichende Verhalten in dem vorliegenden Versuche ist darauf zurückzuführen, dass grosse in Folge der Halsmarkdurchschneidung im Splanchnicusgebiete stagnirende Blutmengen durch die Adrenalininjection wieder in Circulation kommen.

In Fig. VII, Taf. XVIII sind die in Tabelle II bestimmten Werthe für die Schlagzahl, das Schlagvolum, das Secundenvolum und die Herzarbeit als Ordinaten zu den auf der Abscisse verzeichneten zugehörigen Zeiten graphisch dargestellt.

Jeder Theilstrich auf der Abscisse entspricht einer Minute, jeder Theilstrich auf der Ordinate mit Bezug auf die Frequenz einem Herzschlag, mit Bezug auf das Schlag- und Secundenvolum 0,1 ccm und in Bezug auf die Herzarbeit 10 gcm. Die ausgezogene starke Linie verbindet die für die Frequenz, die ausgezogene feine Linie die für das Schlagvolum erhaltenen Werthe. Die gebrochene starke Linie entspricht den fortlaufenden Veränderungen des Secundenvolums, die gebrochene feine Linie den Schwankungen der Herzarbeit.

Nur das Verhalten des Blutdrucks wurde, um die Darstellung nicht allzu sehr zu compliciren, weggelassen.

Die erhaltenen Curven zeigen, dass während der Physostigminvergiftung nur das Schlagvolum ansteigt, während das Secundenvolum die Schlagfrequenz und die Herzarbeit absinken.

Das Bild ändert sich jedoch nach der Injection von Adrenalin (+). Jetzt bewegen sich Frequenz, Schlag- und Secundenvolum sowie die Herzarbeit in gleicher Richtung.

Es zeigt sich also, dass unter wechselnden Bedingungen die Werthe für die Schlagfrequenz, das Schlag- und Secundenvolum sowie für die Herzarbeit (ebenso auch für den Blutdruck) unabhängig von einander variiren können.

Ein Schluss auf die Thätigkeit des Herzens ist deshalb nur mit Berücksichtigung aller in Betracht kommenden Grössen und ihres Verhältnisses zu einander gestattet, eine Vorsicht, die nur allzu häufig vernachlässigt wird.

Das Sinken der Herzarbeit in den zuletzt angeführten Versuchen könnte dazu verleiten, eine Schädigung des Herzens durch Physostigmin anzunehmen. Eine solche Annahme erscheint jedoch deshalb nicht gerechtfertigt, weil nach Section der Medulla oblongata infolge des sin-

1) Tigerstedt, Neue Untersuchungen über die vom linken Herzen herausgetriebene Blutmenge. Skand. Arch. f. Physiolog. Bd. 19. S. 1f. 1907.

Digitized by Google

kenden Gefässtonus und der Verminderung der circulirenden Blutmenge (Ueberfüllung des Splanchnicusgebietes) die Herzarbeit schon an und für sich eine Abnahme erfahren muss.

Relativ einfach gestaltet sich die Erklärung des Verhaltens des mit Physostigmin behandelten Herzens bei faradischer Reizung der Vorhöfe. Dasselbe erscheint geradezu postulirt durch die zwischen dem Einfluss des Vagus auf das Flimmern der Vorhöfe bestehenden gesetzmässigen Beziehungen. Werden Vorhöfe und Vagus gleichzeitig und gleichlang gereizt, so wird mit der infolge der Physostigminvergiftung anhaltenden Wirkung der Vagusreizung auch die Dauer des Flimmerns eine correspondirende Verlängerung erfahren. Und man sieht in der That (Fig. 4, Taf. XVII), dass das Flimmern bei combinirter Vorhof- und Vagusreizung ungefähr so lange anhält, wie die Nachwirkung einer einfachen Vagusreizung.

Da ferner die gesteigerte Erregbarkeit des Vagus längere Zeit hindurch bestehen bleibt, so ist es auch begreiflich, dass jedesmal längeres Flimmern auftritt, wenn der Vorhof so kräftig gereizt wird, dass auch der intracardiale Hemmungsapparat miterregt wird.

Relativ häufig gerathen aber die Vorhöfe mit Physostigmin vergifteter Herzen schon bei einfacher Vagusreizung in anhaltendes Flimmern. Dieses Verhalten beobachtet man unter normalen Verhältnissen nur dann, wenn sich die Erregung des Vagus zu einem direct auf die Vorhöfe applicirten Reize hinzugesellt. Es erscheint mir deshalb wahrscheinlich, dass dem Physostigmin thatsächlich noch eine directe Reizwirkung auf das Herz, sei es auf nervöse, sei es musculöse Theile desselben, zukommt. Diese in der Regel nur schwachen Erregungen werden ähnlich, wie ich es bisweilen bei unterschwelligen faradischen Reigen feststellen konnte, durch die gleichzeitige Vagusreizung wirksam gemacht. Und dann sind alle nothwendigen Bedingungen zu anhaltendem Flimmern der Vorhöfe erfüllt. Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht der Umstand, dass diese Wirkung der Vagusreizung meist nur kurz nach der Vergiftung eintritt, für ihre allgemeinere Gültigkeit die Thatsache, dass Vagusreizung bisweilen auch unter anderen ähnlichen Bedingungen Vorhofflimmern auslösen kann.

Zum Schlusse möchte ich noch erwähnen, dass das Physostigmin die Lähmung des Vagus durch Atropin, Curare und Nicotin innerhalb gewisser Grenzen aufzuheben vermag.

Die Wiederherstellung der durch Atropin vernichteten Erregbarkeit des cardialen Hemmungsapparates mittels Physostigmin ist schon Arnstein und Sustschinsky, Fraser[1]) und Schiff[2]) bekannt gewesen. Hingegen konnten Rossbach und Fröhlich, Rothberger[3]) sowie andere Autoren diese antagonistische Wirkung nicht bestätigen.

---

1) Fraser, Cit. nach Rossbach und Fröhlich (l. c.)

2) Schiff, Physiolog. Untersuchungen über den Antagonismus des Atropin und Calabar. Ctrbl. f. d. med. Wissenschaften. 1873. S. 37.

3) Rothberger, Ueber die gegenseitigen Beziehungen zwischen Curare und Physostigmin. Pflüger's Arch. 1901. Bd. 87. (S. 117.) S. 165.

Digitized by Google

Der Grund dieser widersprechenden Beobachtungen dürfte darin gelegen sein, dass die Paralysirung der Atropinwirkung durch Physostigmin nur innerhalb engster Grenzen stattfindet. So vermag das Physostigmin nach Injection von 0,1—0,5 mg Atropin die Vaguswirkung nicht wieder zu erwecken. Setzt man aber durch successive Einspritzung von je **0,01** mg die Reizbarkeit des Vagus so weit herab, dass auch Reizung bei R. A. 0 erfolglos bleibt, so lässt sich durch 1—2 mg Phosostigmin die Erregbarkeit des Hemmungsapparates nach wenigen Secunden wiederherstellen. Doch sind auch dann zur Erzielung der Hemmungswirkung bedeutend stärkere Ströme nothwendig als vor der Atropinisirung. Der Effect der Vagusreizung zeichnet sich aber auch unter diesen Bedingungen durch seine Nachhaltigkeit aus. Neuerliche kleine Atropinmengen lähmen dann den Vagus vollständig und meist definitiv.

Die Aufhebung der Curarelähmung der Vagi durch Physostigmin hat zuerst Rothberger (l. c. S. 148) beschrieben. Auch dieser Autor konnte hierauf durch neuerliche Curaredosen neuerlich Lähmung erzielen. Diese zweite Lähmung ist nach meinen Erfahrungen bei sehr vorsichtiger Abstufung der Giftdosen bisweilen nochmals rückgängig zu machen. Durch Application kleiner Curaregaben lässt sich die durch Physostigmin gesteigerte Erregbarkeit der Vagi in beliebiger Weise bis zu ihrem normalen Werth (Fig. VIII, Taf. XVII) und darunter variiren. Das gegensätzliche Verhalten von Curare und Physostigmin ist wahrscheinlich die Ursache dafür gewesen, dass Harnack und Witkowski bei ihren Untersuchungen, welche an tief curarisirten Thieren ausgeführt wurden, die die Vaguserregbarkeit steigernde Wirkung des Physostigmins übersehen konnten.

Meine Versuche haben ferner ergeben, dass auch die Nicotinlähmung des Vagus durch Physostigmin prompt behoben wird. Ich führe einen Versuch hier an.

Katze 2300 g.

11 Uhr	45 Min.	Vagus giebt bei R.-A. 20 deutliche Hemmungswirkung.							
11 „	46 „	Inj. von 0,1 mg Nicotin.	Vagus bei R.-A. 15 erregbar.						
11 „	48 „	„	„	0,1 mg	„	„	„	„	5 „
11 „	50 „	„	„	0,1 mg	„	„	„	„	0 unerregbar.
11 „	51 „	„	„	2 mg Physostigmin.	„	„	„	„	15 deutl. erregbar.

Eine neuerliche Lähmung des Vagus durch 0,1 mg Nicotin konnte auch durch grosse Dosen Physostigmin nicht mehr paralysirt werden.

Abgesehen von dem Umstande, dass nach Aufhebung der Nicotinlähmung des Vagus durch Physostigmin in der Regel etwas stärkere Ströme als ursprünglich zur Auslösung einer Hemmungswirkung benötigt werden, zeigt sich überdies die unter normalen Verhältnissen sehr kurze nur 1—2 Pulsschläge betragende Latenzzeit der Vagusreizung oft sehr wesentlich bis auf 4″ und darüber verlängert. Ist aber dann die charakteristische Vaguswirkung eingetreten, so besitzt sie noch immer eine bedeutende Nachwirkung. Es ist also unter diesen Bedingungen die Reactionsform des Vagus — verzögertes Einsetzen der Reizwirkung und nachhaltiges Bestehenbleiben derselben — der des Accelerans, von

Digitized by Google

welcher sie sich sonst gerade durch ihre flüchtigere Natur unterscheidet, ähnlich geworden.

Ein analoges Verhalten beobachtet man übrigens auch nach Aufhebung der Atropin- und Curarelähmung, sowie in jenem Stadium der Physostigminvergiftung, in welchem nach Application grosser Giftmengen die Erregbarkeit des Vagus wieder abnimmt.

Die Ergebnisse meiner Versuche lassen sich in folgende Punkte zusammenfassen.

1. Das Physostigmin steigert in hohem Grade die Erregbarkeit des cardialen Hemmungsapparates. Die Steigerung der Erregbarkeit erfolgt innerhalb gewisser Grenzen in geradem Verhältnisse zur angewandten Giftmenge. Nach sehr grossen Dosen nimmt die Reizbarkeit des Vagus wieder ab, ohne dass derselbe vollständig gelähmt würde.

2. Die gesteigerte Erregbarkeit des Vagus manifestirt sich durch den viel intensiveren und lange, selbst 2—3 Min. anhaltenden Reizeffect sowie durch eine oft bedeutende Herabsetzung der zur Erregung des Vagus nothwendigen minimalen Stromstärke.

3. Die Steigerung der Erregbarkeit des Herzhemmungsapparates kann bei Anwendung kleiner Giftmengen (0,1—0,5 mg) ohne manifeste Symptome einer gleichzeitigen Vaguserregung, namentlich ohne Aenderung der Schlagfrequenz ausgebildet sein. Sehr häufig geht sie der Verlangsamung des Herzschlages zeitlich voraus. Das umgekehrte Verhältniss kommt dagegen nicht vor.

4. Die Pulsverlangsamung bei Physostigminvergiftung ist im Wesentlichen eine secundär durch die gesteigerte Erregbarkeit des Vagus bedingte Erscheinung. Doch vermag das Physostigmin wenigstens in grossen Dosen auch nach vollständiger Lähmung der Vagi (Curare, Atropin) die Herzfrequenz noch in geringem Grade herabzusetzen.

5. Die Vergrösserung des Schlagvolums bezw. der Pulswellen durch Physostigmin ist von der Verlangsamung der Schlagfolge und nicht von einer Verstärkung der Thätigkeit des Herzens abhängig.

6. Die Vorhöfe des mit Physostigmin vergifteten Herzens gerathen bei directer oder mit Vaguserregung combinirter Reizung in ein den Reiz lange überdauerndes Flimmern. Auch diese Erscheinung ist auf die gesteigerte Erregbarkeit des Vagus zurückzuführen.

7. Häufig, wenn auch nicht constant, führt auch einfache Vagusreizung nach Physostigminvergiftung zum Flimmern der Vorhöfe. Das Physostigmin besitzt daher wahrscheinlich auch eine directe Reizwirkung auf das Herz.

Digitized by Google

8. Durch Physostigmin wird innerhalb gewisser Grenzen nicht nur die Atropin- und Curare-, sondern auch die Nicotinlähmung des Vagus aufgehoben.

Die Eigenschaft des Physostigmins, schon in kleinsten Mengen die Erregbarkeit des intracardialen Hemmungsapparates zu erhöhen, legt den Gedanken nahe, das Physostigmin auch therapeutisch bei solchen tachycardischen Anfällen zu verwenden, welche nachweislich mit einer primären Herabsetzung des Vagustonus verbunden sind. Ob man bei exacter Indicationsstellung in geeigneten Fällen Erfolge erzielen könnte, müsste durch klinische Untersuchungen speciell festgestellt werden.

Digitized by Google

XL.

Aus dem pathologischen Institut der med. Akademie zu Osaka, Japan.

Ueber die toxischen und hämolytischen Wirkungen der Organautolysate.

Von

Y. Fukuhara,

Abtheilungsvorsteher des Instituts.

Im Organismus findet sich in grosser Verbreitung ein intracelluläres, von Salkowski (1) entdecktes Ferment, welches im Stande ist, Eiweiss in diffusible Spaltungsproducte umzuwandeln. Für diesen Fermentprocess hat Jacobi (2, 3) den Namen „Autolyse" vorgeschlagen. Es kann also nicht wundernehmen, dass die Autolyse in allen Organen gefunden ist. So fand Jacobi (3) Autolyse in den Lungen, Hedin und Rowland (4) Proteolyse in dem Presssaft der Milz, der Lymphdrüsen und der Nieren. Weiterhin constatirte Okerblom (5) Autolyse in den Nebennieren, Matthes (6) in der Placenta, Kutscher (7) in der Thymusdrüse, Kutscher und Seemann (8) in der Darmwand, Langstein und Neubauer (9) im Uterus, Reh (10) in den Lymphdrüsen. Unter Autolyse verstehen wir heutzutage die Summe der chemischen Vorgänge, die sich in thierischen Organen oder Flüssigkeiten abspielen, wenn wir dieselben nach der Abtrennung vom Gesammtorganismus unter den Bedingungen aufbewahren, welche die Mitwirkung von Mikroorganismen sowohl durch die Anwendung antiseptisch wirkender Substanzen als auch durch das Verfahren der Asepsis, ausschliessen. Nun ist es selbstverständlich, dass solche autolytische, schon bei Lebzeiten im Organismus vor sich gehende Processe — z. B. die Colliquationsnekrose, die Resorption des pneumonischen Exsudats u. A. m. — nicht nur anatomische Veränderungen nach sich ziehen können, sondern dass auch die Resorption der autolytischen Producte einen Einfluss auf den Organismus auszuüben vermag. Früher hat bereits Petry (11) darauf aufmerksam gemacht, dass im Carcinomgewebe der Autolyse entsprechende, chemische Umwandlungen eintreten, dass auch proteolytische Enzyme augenscheinlich in sehr erheblicher Menge darin enthalten sind, wie sie sonst in keinem Organ vorhanden sind. Er hat auch damit eine Reihe Erscheinungen in Be-

Digitized by Google

ziehung gebracht, welche man bei Individuen mit malignen Geschwülsten beobachten kann.

Meine Untersuchungen zerfallen in folgende:

1. Untersuchung der hämolytischen Wirkung des Autolysats.
2. Untersuchung der Giftigkeit des Autolysats.

I. Die hämolytischen Wirkungen des Organautolysats.

Die Beobachtungen über die hämolytische Wirkung von Organextracten sind von Metschnikoff (12), Schibajama (13), Klein (14), Tarassevitch (15) und von Korschun und Morgenroth (16), sowie von Hagitani (17) aus unserem Laboratorium unter Director Prof. Sata's Leitung erschienen. Was die hämolytischen Wirkungen des Organautolysats betrifft, wurden sie bisher noch nicht genau untersucht.

In meiner Untersuchung werden die Autolysate in folgender Weise hergestellt. Alle frisch aufgenommenen Organe wurden fein zerhackt und nach Salkowski mit der zweifachen Menge Wasser nach Zusatz des üblichen Ueberschusses von Toluol und Chloroform bei 38° C. im Brutschrank unter häufigem Umschütteln mehrere Tage hindurch digerirt, im Vacuum freies Ammoniak ausgetrieben und durch Tonkerze filtrirt. Zur Untersuchung der Hämolyse wurden die Blutkörperchen verwendet, die vom Serum durch Centrifugiren möglichst befreit waren. Die Versuchsreihen wurden 2—3 Stunden im Thermostat bei 37° und 10 Stunden im Eisschrank aufbewahrt und erst dann das Resultat festgestellt.

Das Autolysat von Rinderleber, -Milz, -Niere, sowie von Meerschweinchenleber, -Milz, -Niere und -Lunge wurde hinsichtlich der Wirkung auf das Blut der eigenen Species und der fremden geprüft.

Tabelle 1.

Autolysat von Rinderleber (45 Tage lang autolysirt).

Menge des Autolysats	Rinderblut		Kaninchenblut		Meerschweinchenblut		Taubenblut	
	5 pCt.	1,0 ccm	5 pCt.	1,0 ccm	5 pCt.	1,0 ccm	5 pCt.	1,0 ccm
1,0	0		complet		complet		0	
0,5	0		incomplet		do.		0	
0,25	0		do.		do.		0	
0,1	0		do.		Kuppe		0	
0,05	0		starke Kuppe		do.		0	
0,01	0		Spur		0		0	
Autolysat von Rinderniere (35 Tage lang autolysirt).								
1,0	0		spurweise		0		0	
0,5	0		Kuppe		0		0	
0,25	0		do.		0		0	
0,1	0		do.		0		0	
0,05	0		do.		0		0	
0,01	0		do.		0		0	

Digitized by Google

Autolysat von Rindermilz (35 Tage lang autolysirt).

Menge des Autolysats	Rinderblut 5 pCt. 1,0 ccm	Kaninchenblut 5 pCt. 1,0 ccm	Meerschweinchenblut 5 pCt. 1,0 ccm	Taubenblut 5 pCt. 1,0 ccm
1,0	0	starke Kuppe	0	0
0,5	0	do.	0	0
0,25	0	Kuppe	0	0
0,1	0	do.	0	0
0,05	0	do.	0	0
0,01	0	0	0	0
Autolysat von Meerschweinchenleber (37 Tage lang autolysirt).				
1,0	0	starke Kuppe	complet	0
0,5	0	do.	do.	0
0,25	0	Kuppe	do.	0
0,1	0	do.	Kuppe	0
0,05	0	0	0	0
0,01	0	0	0	0
Autolysat von Meerschweinchenniere (35 Tage lang autolysirt).				
1,0	0	—	—	0
0,5	0	—	Kuppe	0
0,25	0	incomplet	—	0
0,1	0	starke Kuppe	—	0
0,05	0	do.	—	0
0,01	0	Kuppe	—	0
Autolysat von Meerschweinchenherz (35 Tage lang autolysirt).				
1,0	0	starke Kuppe	complet	starke Kuppe
0,5	0	do.	starke Kuppe	0
0,25	0	0	0	0
0,1	0	0	0	0
0,05	0	0	0	0
0,01	0	0	0	0

Es ist aus diesen Versuchen zu ersehen, dass die Empfänglichkeit des Blutes gegen das eigene Organautolysat verschieden ist, wie die einer fremden Blutart. Ob alle diese Autolysate das Blut des Individuums selbst lösen, konnte ich natürlich nicht untersuchen, halte es aber für wahrscheinlich. Ich musste also meine Untersuchung vor allem anstellen, um festzustellen, ob sich die hämolytischen Organautolysate durch den Nachweis von Complement und Amboceptor charakterisiren liessen. Dieser erste Zweifel veranlasste mich zunächst, die hämolytischen Autolysate in Bezug auf diejenigen Hauptcharacteristica zu untersuchen, die man beim Studium der complexen Hämolysine kennen gelernt hat. Ich beginne mit den Versuchen, durch die das Verhalten des Organautolysats gegenüber höheren Temperaturen geprüft wird.

Tabelle 2.

Einwirkung erhitzter Organautolysate auf Kaninchenblut (1,0 ccm 5 pCt.).

a) Autolysat von Rindermilz (45 Tage lang autolysirt).

Menge des Autolysats	Nicht erwärmt	3 Stunden 62°	1 Stunde 100°	3 Stunden 100°
0,5	starke Kuppe	incomplet	incomplet	starke Kuppe
0,25	do.	starke Kuppe	starke Kuppe	do.
0,1	do.	do.	do.	do.

Digitized by Google

b) Autolysat von Rinderleber (20 Tage lang autolysirt.)

Menge des Autolysats	nicht erwärmt	3 Stunden 62°	1 Stunde 100°	3 Stunden 100°
0.5	incomplet	incomplet	starke Kuppe	starke Kuppe
0.25	starke Kuppe	starke Kuppe	do.	do.
0.1	do.	do.	do.	do.

c) Autolysat von Meerschweinchenleber (40 Tage lang autolysirt).

0.5	incomplet	starke Kuppe	Kuppe	Kuppe
0,25	starke Kuppe	do.	starke Kuppe	do.
0,1	do.	do.	do.	do.
0.05	Kuppe	Spur	Spur	Spur

d) Autolysat von Meerschweinchenniere (37 Tage lang autolysirt).

0,5	0	Spur	Kuppe	Kuppe
0,25	0	0	0	0
0,1	0	0	0	0
0,05	0	0	0	0

Tabelle 3.

Einwirkung erhitzter Organautolysate auf Meerschweinchenblut (1 ccm 5 pCt.).

e) Autolysat von Rinderleber (25 Tage lang autolysirt).

Menge des Autolysats	nicht erwärmt	3 Stunden 62°	1 Stunde 100°	3 Stunden 100°
0,5	complet	incomplet	complet	starke Kuppe
0.25	do.	do.	do.	do.
0.1	incomplet	0	do.	do.

f) Autolysat von Rindermilz (37 Tage lang autolysirt).

0.5	0	0	complet	complet
0,25	0	0	do.	do.
0,1	0	0	do.	do.

g) Autolysat von Meerschweinchenleber (40 Tage lang autolysirt).

0,5	complet	starke Kuppe	starke Kuppe	incomplet
0,25	do.	do.	do.	starke Kuppe
0,1	incomplet	do.	do.	do.
0,05	Spur	do.	Kuppe	Kuppe

h) Autolysat von Meerschweinchenniere.

0.5	Kuppe	starke Kuppe	Kuppe	Kuppe
0.25	do.	do.	do.	do.
0,1	do.	do.	do.	do.
0,05	do.	Kuppe	0	0

Diese Versuche zeigen, dass die hämolytische Wirkung von Organautolysat auf Kaninchenblutkörperchen in den meisten Fällen durch dreistündiges Erwärmen auf 60—62° nur wenig geschädigt oder eher etwas gesteigert wird, und dass das Erhitzen auf 100° bald Schädigung, bald Steigerung der hämolytischen Wirkung zu Stande bringt. Das Verhalten erwärmter Organautolysate gegen Meerschweinchenblut ist auch dasselbe.

Digitized by Google

Ob die coctostabile Substanz eine einheitliche Substanz ist, oder ob es sich um ein Gemisch von hämolytisch wirkenden Körpern handelt, können erst weitere Untersuchungen entscheiden.

Tabelle 4.
Rinderleberautolysat auf Kaninchenblut.

Menge des Autolysats	nicht behandelt	1/50 n. HCl zugesetzt, 30 Min. 62° C. erwärmt, dann neutralisirt	1/50 n. NaOH zugesetzt, 30 Min. : 62° C. erwärmt, dann neutralisirt
0,5	starke Kuppe	0	0
0,25	do.	0	0
0,1	do.	0	0
0,05	do.	0	0
0,01	0	0	0

Durch Zusatz stärker alterirender Mittel, Salzsäure und Natronlauge, bei höherer Temperatur wird die hämolytische Wirkung zerstört, wie oben stehende Tabelle zeigt. Bei den oben geschilderten Versuchen wurde immer dafür gesorgt, dass die beim Erwärmen entstandenen Niederschläge vor der Prüfung gleichmässig in der Flüssigkeit vertheilt wurden.

Centrifugirt man den Niederschlag ab, so erhält man einen wirksamen klaren Antheil und durch Aufschwemmung des Niederschlages in der entsprechenden Menge physiologischer Kochsalzlösung eine neue Emulsion, die die hämolytische Fähigkeit fast verloren hat, wie dies aus folgenden Versuchen hervorgeht (Tabelle 5).

Tabelle 5.

Menge des Autolysats	nicht erwärmt	3 Stunden 62°	1 Stunde : 100° Niederschlag, centrifugirt, in Kochsalzlösung wieder aufgeschwemmt	1 Stunde : 100° durch Centrifugiren gewonnene klare Flüssigkeit
1. Autolysat von Rinderleber (40 Tage lang autolysirt). Meerschweinchenblut 1 ccm 5 pCt.				
0,5	complet	incomplet	0	incomplet
0,25	do.	do.	0	do.
0,1	incomplet	Kuppe	0	do.
2. Autolysat von Rinderleber (40 Tage lang autolysirt). Kaninchenblut 1 ccm 5 pCt.				
0,5	incomplet	incomplet	0	incomplet
0,25	starke Kuppe	starke Kuppe	0	do.
0,1	do.	do.	0	do.
3. Autolysat von Meerschweinchenleber (40 Tage lang autolysirt). Kaninchenblut 1,0 ccm 5 pCt.				
0,5	starke Kuppe	starke Kuppe	0	starke Kuppe
0,25	do.	do.	0	do.
0,1	do.	do.	0	do.
4. Autolysat von Rindermilz (40 Tage lang autolysirt). Kaninchenblut 1 ccm 5 pCt.				
0,5	starke Kuppe	starke Kuppe	0	Kuppe
0,25	do.	do.	0	do.
0,1	do.	do.	0	do.

Digitized by Google

Wenn wir das Vorkommen einer hämolytisch wirkenden hitzebeständigen Substanz in den Organautolysaten in gelöster Form annehmen, so ist leicht verständlich, dass dieselbe durch das beim Erhitzen entstandene Coagulum der Flüssigkeit nicht entzogen wird.

Versetzt man 1 Theil eines Autolysats aus Rinderleber mit 10 Theilen 96 proc. Alkohol, filtrirt nach einiger Zeit von dem entstandenen flockigen Niederschlag ab, destillirt das klare Filtrat im Vacuum und nimmt den Rückstand wieder in physiologischer Kochsalzlösung auf, so erhält man eine flockige Suspension von hämolytischer Wirkung. Filtrirt man diese Flüssigkeit, so erweisen sich die vom Filter abgewaschenen Flocken unwirksam, während das klare Filtrat die hämolytische Wirkung entfaltet (Tabelle 6).

Tabelle 6.

Rinderleberautolysat auf Kaninchenblut (1 ccm 5 pCt.).

Menge des Autolysats	Gesammtflüssigkeit	Klares Filtrat	Aufschwemmung der Flocken*)
1,0	complet	complet	0
0,5	do.	incomplet	0
0,25	incomplet	do.	0
0,1	do.	do.	0
0,05	Spur	0	0

*) Rückstand aus Alkoholdestillat, in 0,85 proc. Kochsalzlösung aufgenommen.

Es ist also klar, dass die bei der beschriebenen Behandlung in der alkoholischen Flüssigkeit gelöste Substanz in Kochsalzlösung auch fast löslich ist.

Ich untersuchte noch in einem Fall die Einwirkung des Autolysats auf Blutkörperchen bei 0°, um die Möglichkeit einer Trennung eines etwa vorhandenen Amboceptors und Complements festzustellen. Je 1 ccm 5 proc. Meerschweinchenblut wurde in Eis abgekühlt, dann in wechselnden Mengen abgekühltes Rinderleberautolysat zugesetzt und das Gemisch 2 Stunden lang bei 0° gehalten. Hier trat keine Lösung ein. Es wurde dann centrifugirt, das Sediment wieder in Kochsalzlösung (1,5 ccm) aufgenommen und der Abguss mit 0,05 ccm vom Serum befreiten Meerschweinchenblut versetzt (Tabelle 7).

Tabelle 7.

Meerschweinchenleberautolysat auf Meerschweinchenblut (1 ccm 5 pCt.).

Menge des Autolysats	Controle bei 37°	nach 2 Stunden 0°	Hämolyse durch Abguss	Hämolyse durch Sediment
1,0	complet	0	incomplet	complet
0,5	do.	0	do.	do.
0,25	do.	0	0	do.
0,1	do.	0	0	do.
0,05	do.	0	0	incomplet
0,01	incomplet	0	0	do.

Ich unternahm nun noch, die Antikörperbildung zu untersuchen. Zu peritonealen Injectionen von Kaninchen brauchte ich das Autolysat

Digitized by Google

aus Rinderleber und Meerschweinchenleber. Alle Kaninchen erhielten in gewissen Intervallen achtmal je 15 ccm des Autolysats injicirt und wurden 7 Tage nach der letzten Injection entblutet und die antihämolytische Wirkung gegen Meerschweinchenblut geprüft. Aus diesem Versuche konnte ich keine hemmende Wirkung des Immunserums nachweisen (Tabelle 8). Normales Kaninchenserum entfaltet schon eine hemmende Wirkung auf die Hämolyse durch Leberautolysat. Diese antihämolytische Wirkung ist nicht auf Antikörper im eigentlichen Sinne zurückzuführen, denn diese Schutzwirkung übersteht den Einfluss höherer Temperatur. Dies stimmt mit dem Verhalten der Schutzwirkung des normalen Kaninchenserums gegenüber der Hämolyse durch Organextract überein.

Tabelle 8.

1. 1 ccm Meerschweinchenblut + 0,5 ccm Rinderleberautolysat.

+ Immunserum	Inactivirtes Immunserum	Inactivirtes Normal-kaninchenserum	1 Stunde auf 100° erhitztes Normal-kaninchenserum
0,2	0	0	0
0,15	complet	complet	complet
0,1	do.	do.	do.
0,05	do.	do.	do.
0,01	do.	do.	do.

2. 1 ccm Meerschweinchenblut + 0,5 ccm Meerschweinchenleberautolysat.

0,5	Spur	Spur	Spürchen
0,15	complet	complet	complet
0,1	do.	do.	do.
0,05	do.	do.	do.
0,01	do.	do.	do.

Die von mir untersuchten hämolytischen Substanzen der Organautolysate sind also von Hämolysinen des Serums ganz verschieden und gehören vielleicht zu einer eigenartigen Gruppe von hämolytisch wirkenden Stoffen.

Resultat.

1. Die hämolytisch wirkende Substanz ist coctostabil und alkohollöslich und kann ihre Wirkung durch poröse Filter festhalten, im Gegensatz zu den von Morgenroth u. A. untersuchten, hämolytischen Organextracten.
2. Die Substanz ist zur Antikörperauslösung nicht befähigt.
3. Ob diese Substanz schon in der lebenden Zelle als solche präformirt ist, oder ob sie erst durch den Protoplasmazerfall oder durch den Einfluss der Autolyse entstanden ist, können wir vorläufig noch nicht entscheiden.

II. Toxische Wirkung des Organautolysats.

Das Autolysat der Organe wurde ebenso hergestellt, wie oben beschrieben ist. Vor der Anwendung wurde das Autolysat auf $^1/_5$ eingeengt.

Zum Experiment wurde es bei Kaninchen, Meerschweichen, Tauben und Ratten angewendet. Die folgenden Protokolle umfassen nicht die

Digitized by Google

gesammte Zahl meiner Thierversuche, sondern geben meistens gleichsam Paradigmata.

A. Versuche mit dem Herzautolysat vom Rinde.

Vier Meerschweinchen und je zwei Kaninchen, Tauben und Ratten wurde das Autolysat (120 Tage lang autolysirt; Reaction: sehr schwach sauer) intraperitoneal wie subcutan eingespritzt.

Vier Meerschweinchen (0,3—0,5 ccm pro kg) und ein Kaninchen (3,0 ccm : 1000) starben, während Tauben (2,5—3,0 ccm : 1000) und Ratten (5—6 ccm : 1000) gesund blieben. Das zweite Kaninchen wurde nach zwei Injectionen (4 ccm im Ganzen, d. h. 2,8 ccm : 1000) getödtet.

Meerschweinchen No. 1 starb nach 2 Tagen. Entzündung an der Injectionsstelle und Anschwellung der benachbarten Lymphdrüsen, Hämorrhagie in der Milz, Niere und Leber, parenchymatöse Degeneration der Niere und leichte partielle Nekrose der Leber, Trübung der Herzmuskelfasern.

Meerschweinchen No. 2. Tod nach 4 Tagen. Alle inneren Organe hyperämisch, Hämorrhagie in den Lungen, Nieren und im Pankreas, parenchymatöse Degeneration der Leber und Trübung der Herzmuskelfasern, intacte Milz.

Meerschweinchen No. 3. Tod nach 4 Tagen. Entzündung an der Injectionsstelle und Anschwellung der danebenliegenden Lymphdrüsen, keine Veränderung in der Milz, im Magen und Darm, starke Hyperämie in der Leber, in den Lungen, Nieren, Nebennieren und im Pankreas, Hämorrhagien in den Lungen und Nebennieren, parenchymatöse Degeneration der Niere, Trübung der Herzmuskelfasern.

Meerschweinchen No. 4. Tod nach 3 Tagen. Milz, Leber, Nieren und Lungen hyperämisch, Hämorrhagien in der Milz und den Lungen, hochgradige parenchymatöse Degeneration der Niere und Leber, Trübung der Herzmuskelfasern.

Kaninchen No. 2. Tod nach 10 Tagen. Nieren angeschwollen und Cysten von verschiedener Grösse; die Schnittfläche zeigt deutliche Trübung sowie Harncanälchenerweiterung in der Form von Cysten; Trübung der Leber; Pneumonie.

Resultat.

Meerschweinchen sind sehr empfänglich dem Rinderherzautolysat gegenüber, während Tauben und Ratten dagegen stark refractär sind, so dass die Abnahme des Körpergewichts nach 17 Tagen ganz zurücktritt.

Die wichtigsten anatomischen Veränderungen sind:

1. Entzündung an der Injectionsstelle und Anschwellung danebenliegender Lymphdrüsen.
2. Hyperämie der inneren Organe und Hämorrhagie in denselben.
3. Parenchymatöse Degeneration der Niere und der Leber.
4. Pneumonie.
5. Trübung der Herzmuskelfasern.

Digitized by Google

B. Versuche mit dem Autolysat der Rinderniere.

Es wurde 3 Kaninchen, 3 Meerschweinchen, 3 Tauben und 2 Ratten ein Autolysat (120 Tage lang autolysirt) intraperitoneal eingespritzt. Zwei Kaninchen (2 ccm : 1000), ein Meerschweinchen (5 ccm : 1000) und eine Taube (3 Injectionen, 6,6 ccm im Ganzen, d. h. 19 ccm : 1000) starben, während zwei Kaninchen (1,0—1,8 ccm : 1000), ein Meerschweinchen (4 ccm : 1000), zwei Tauben (6—7,5ccm : 1000) und zwei Ratten (10—20 ccm : 1000) dauernd gesund blieben.

Meerschweinchen No. 5. Tod nach 27 Tagen. Hämorrhagien in der Milz und der Lunge, parenchymatöse Degeneration der Niere.

Kaninchen No. 3. Tod nach 12 Tagen. Eingeweide injicirt, Hämorrhagien in den Lungen.

Kaninchen No. 4. Tod nach 27 Tagen. Starke Abmagerung, Hämorrhagie in der Lunge, Trübung des Nierenparenchyms.

Resultat.

Kaninchen reagiren empfindlicher als Meerschweinchen.

Die anatomischen Befunde sind:

1. Hyperämie der inneren Organe, oft auch mit Hämorrhagien.
2. Parenchymatöse Degeneration der Niere.

C. Versuche mit dem Autolysat der Rindermilz.

Drei Kaninchen (1,5—2 ccm : 1000), drei Meerschweinchen (5 bis 6 ccm : 1000), zwei Tauben (8—12 ccm : 1000) und zwei Ratten (5 bis 7 ccm : 1000) wurde ein Rindermilzautolysat (120 Tage lang autolysirt, schwach sauer) intraperitoneal eingespritzt.

Ein Meerschweinchen (6 ccm : 1000), ein Kaninchen (2 ccm : 1000) und eine Taube (12 ccm : 1000) starben, während die übrigen Versuchsthiere am Leben blieben. Eine Ratte wurde getödtet.

Kaninchen No. 5. Tod nach 22 Tagen. Eingeweide injicirt, sonst nichts Besonderes.

Meerschweinchen No. 7. Tod nach 12 Tagen. Injectionsstelle nekrotisch, danebenliegende Drüsen geschwollen, Eingeweide hyperämisch, Hämorrhagien in der Leber und subseröse Blutung im Magen und Dünndarm, hochgradige Trübung der Niere und der Herzmuskelfasern, Milz keine Veränderung.

Ratte No. 4. Nach 20 Tagen getödtet; Milz und Niere hyperämisch, Hämorrhagie in den Lungen, parenchymatöse Degeneration der Niere.

Taube No 6. Tod nach 26 Tagen. Milz hämorrhagisch, parenchymatöse Degeneration der Niere, partielle Nekrose der Leber, Trübung der Herzmuskelfasern.

Resultat.

Die wichtigsten Veränderungen sind:

1. Entzündung und Nekrose an der Injectionsstelle.
2. Hyperämie der inneren Organe.

Digitized by Google

3. Hämorrhagie in den inneren Organen, besonders in der Lunge.
4. Parenchymatöse Degeneration der Niere und der Leber.
5. Trübung der Herzmuskelfasern.

D. Versuche mit dem Autolysat der Rinderleber
(45 Tage lang autolysirt).

Je zwei Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Tauben wurden verwendet.

Tauben (15—16 ccm : 1000), Ratten (10—12 ccm : 1000) und ein Meerschweinchen (4 ccm : 1000) blieben gesund.

Kaninchen No. 9 erhält 6 ccm Autolysat (5 ccm : 1000). Tod nach 10 Tagen. Milz und Niere stark injicirt, Leber und Niere leicht degenerirt, Trübung der Herzmuskelfasern.

Kaninchen No. 10. Viermalige Injectionen von 10 ccm Autolysat (im Ganzen 7,5 ccm : 1000). Tod nach 15 Tagen. Leber, Niere und Lunge hyperämisch, leichte Degeneration des Nierenparenchyms, theilweise Karyorrhexis und Pyknose der Herzmuskelkerne.

Meerschweinchen No. 11 erhält 2,5 ccm (5,5 ccm : 1000). Tod nach 11 Tagen. Leber, Niere und Lunge stark injicirt, starke Trübung der Leber und der Niere.

Resultat.

Die Empfindlichkeit der Kaninchen gegenüber dem Autolysat ist etwas grösser als die der Meerschweinchen.

Anatomische Befunde, sind:

1. Hyperämie der inneren Organe.
2. Leichte Degeneration der Leber und Niere.
3. Trübung der Herzmuskelfasern.

E. Versuche mit dem Autolysat von Rinderhoden.

Es wurde je zwei Kaninchen, Meerschweinchen, Tauben und Ratten ein Autolysat der Rinderhoden (120 Tage lang autolysirt) eingespritzt.

Kaninchen No 7, 1575 g Gewicht, erhält 30 ccm (27 ccm : 1000) Autolysat. Tod nach 27 Tagen. Sowohl Hyperämie als auch fettige Degeneration der Niere und Leber, im Hoden keine Veränderung.

Kaninchen No. 8, 1010 g Gewicht, 18 ccm intravenös injicirt. Tod nach 30 Stunden. Innere Organe stark injicirt, Hämorrhagien in der Niere und Lunge, Milz angeschwollen, keine Veränderungen im Eierstock,

Meerschweinchen No. 9, 170 g Gewicht, erhält 6 ccm (35 ccm : 1000). Tod nach 5 Tagen. Innere Organe hyperämisch, Milz und Mesenterialdrüsen geschwollen, Hämorrhagien sowohl in der Niere als auch in der Lunge, keine sichtbare Veränderung in den Hoden.

Meerschweinchen No. 11, 170 g Gewicht, erhält 10 ccm. Tod nach 5 Tagen. Hyperämie der inneren Organe, Hämorrhagien in der Niere und Nebenniere, parenchymatöse Degeneration der Niere, Trübung der Leberzellen und der Herzmuskelfasern, keine Veränderungen in den Hoden.

Ratte No. 7, 60 g Gewicht, erhält zwei subcutane Injectionen (im Ganzen 13 ccm). Nach 6 Tagen getödtet. Starke Injection sämmtlicher

Digitized by Google

Gefässe in der Brust- und Bauchhöhle, Leber trübe, beide Nieren dunkelroth, trübe Schwellung der Rindensubstanz.

Taube No. 18 (15 ccm : 1000) und No. 20 (30 ccm : 1000). Keinerlei Folgeerscheinungen.

Resultat.

Kaninchen sind auch empfindlich, vertragen aber eine grössere Dosis als gegenüber anderen Autolysaten.

Anatomische Veränderungen sind:

1. Hyperämie nebst Hämorrhagien innerer Organe.
2. Parenchymatöse Degeneration der Niere und Leber.
3. Keine Veränderungen sowohl im Hoden als auch im Eierstock.

F. Versuche mit Leberautolysat von Meerschweinchen.

Je zwei Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben wurden intraperitoneal injicirt.

Ein Kaninchen (6,6 ccm : 1000) und ein Meerschweinchen (23 ccm : 1000) ist gestorben.

Kaninchen No. 15. Tod nach 30 Tagen. Starke Abmagerung. Hyperämie innerer Organe, Hämorrhagien in der Leber, Niere und Lunge.

Meerschweinchen No. 16. Tod nach 11 Tagen. Trübung der Leber, Hämorrhagien in der Niere, Milz hyperämisch, Hämoglobinämie.

Resultat.

Empfindlicher ist das Kaninchen als das Meerschweinchen.

Anatomische Veränderungen bei Kaninchen sind auch deutlicher.

Die wichtigsten Erscheinungen sind:

1. Hyperämie und Hämorrhagie innerer Organe.
2. Trübung der Leber.
3. Hämoglobinämie.

G. Versuche mit Nierenautolysat von Meerschweinchen.

Das Autolysat wurde in der Dosis von 3—6 ccm pro kg zwei Kaninchen intraperitoneal eingespritzt. Das erste Kaninchen starb nach 10 Tagen. Drei Meerschweinchen wurden auch mit der Dosis von 3 bis 8 ccm pro kg injicirt. Ein Meerschweinchen ist todt.

Kaninchen No. 17 erhält 6 ccm pro kg. Tod nach 10 Tagen. Hyperämie nebst Blutung innerer Organe, leichte Trübung der Leber und Niere.

Meerschweinchen No. 18 erhält 8 ccm pro kg. Tod nach 14 Tagen. Starke Abnahme des Körpergewichts, Hyperämie und Trübung der Leber und Niere, Hämorrhagie in der Lunge, Trübung der Herzmuskelfasern, deutliche Hämoglobinämie.

Resultat.

Aus diesen Versuchen ersieht man auch, dass das Kaninchen etwas empfindlicher ist als das Meerschweinchen.

Anatomische Veränderungen sind:

1. Hyperämie, Hämorrhagie und Trübung in den inneren Organen.
2. Hämoglobinämie.

Digitized by Google

Sämmtliche autolytische Producte zeigten sich in der That toxisch. Das Kaninchen war empfindlicher als das Meerschweinchen, abgesehen von der Wirkung des Herzautolysats. Bei Tauben und Ratten waren grosse Dosen erforderlich, um den Tod herbeizuführen. Versuchsthiere, die tödtlich vergiftet wurden, wurden immer schwächer, konnten sich schliesslich nicht mehr aufrecht erhalten und bisweilen trat unter Streckkrämpfen der Tod ein. Die Excremente waren bisweilen blutig tingirt. Im Harn (der Kaninchen) liess sich Hämoglobin spektroskopisch, oft Eiweiss nachweisen. Bei den Sectionen zeigen sich pathologische Veränderungen hohen Grades an den inneren Organen, und zwar war es im Wesentlichen fast stets dasselbe charakteristische Bild. Vor allem fallen uns die massenhaften, oft circumscripten Hämorrhagien in den inneren Organen auf und selten auch in den Schleimhäuten und den serösen Häuten.

Ob die Giftigkeit der autolytischen Producte hauptsächlich den während der autolytischen Processe frei werdenden Fermenten von verschiedenen Arten zugeschrieben werden soll, dazu bedürfte es weiterer Untersuchungen, besonders des Thierexperimentes mit den frischen Organfermenten.

Nach Abschluss meiner Untersuchungen an den autolytischen Producten habe ich daher meine Experimente auf die Prüfung einer Toxicität der frischen Organextracte ausgedehnt.

Die Organsäfte wurden in folgender Weise hergestellt: Die dem entbluteten Thiere entnommenen Organe werden mit Quarzsand fein zerrieben, dann mit gleichem Theile physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, einige Stunden bei Zimmertemperatur mehrmals geschüttelt und dann centrifugirt.

1. Versuche mit Herzsaft vom Rinde.

Der Herzsaft vom gesunden Rinde wirkt bei Kaninchen in einer Dosis von 19—20 ccm pro kg tödtlich. Bei Meerschweinchen (10—20 ccm : 1000), Taube (6—7 ccm : 1000) und Ratte (35—40 ccm : 1000) treten keine Reactionserscheinungen auf. In Bezug auf das Ergebniss beim Kaninchen war Hyperämie der Leber, der Niere und der Leber, sowie leichte Trübung der Leber und der Harncanälchen nachweisbar.

2. Versuche mit Nierensaft vom Rinde.

Frischer Rindernierensaft wurde zwei Kaninchen (3—6 ccm : 1000), zwei Meerschweinchen (15—20 ccm : 1000) und einer Ratte 20 ccm : 1000) eingespritzt. Das erste Kaninchen (3 ccm : 1000) starb nach 4 Tagen, während die anderen Versuchsthiere dauernd gesund blieben, indem die Körpergewichtsabnahme allmählich wiederhergestellt war.

Kaninchen No. 14. Hyperämie der Milz, Leber und Niere, hämorrhagische Entzündung der Niere.

3. Versuche mit Milzsaft vom Rinde.

Es wurde zwei Kaninchen (5—6 ccm : 1000), zwei Meerschweinchen (40—45 ccm : 1000), zwei Tauben (20—25 ccm : 1000) und zwei Ratten

Digitized by Google

(40—45 ccm : 1000) Milzsaft vom Rinde intraperitoneal injicirt. Ein Meerschweinchen und eine Ratte gingen unter Abmagerung zu Grunde.

Meerschweinchen No. 23. Tod nach 7 Tagen; Eingeweide hyperämisch, Hämorrhagien in der Lunge, in der Milz keine nennenswerthen Erscheinungen, Nieren- und Leberparenchym leicht degenerirt.

Ratte No. 21. Hyperämie der inneren Organe, Hämorrhagie in der Lunge, der Milz und der Niere sowie im Herzmuskel.

4. Versuche mit Lebersaft vom Rinde.

Kaninchen No. 22, 3000 g Gewicht, erhält 15 ccm des Lebersaftes (5 ccm : 1000). Es waren keinerlei Folgeerscheinungen bemerkbar.

Kaninchen No. 26, 1560 g Gewicht, erhält 15 ccm (10 ccm : 1000) desselben Saftes. Nach 2 Tagen Tod nach einigen Zuckungen. Die Section ergiebt nur eine mässige Injection der inneren Organe, sonst nichts Besonderes.

Meerschweinchen No. 14, 310 g Gewicht, erhält 5 ccm (d. h. 17 ccm : 1000). Nach 10 Tagen getödtet. Sectionsbefund: starke Füllung der Mesenterialgefässe, Nieren sehr blutreich, trüb und geschwollen. Zweien Tauben wurden auch derselbe Saft eingespritzt (25—30 ccm : 1000). Keinerlei Folgeerscheinungen.

Zwei Ratten erhielten denselben Lebersaft. Die erste Ratte (40 : 1000) starb nach 12 Tagen. Sectionsbefund; Hyperämie der inneren Organe, Trübung der Niere.

5. Versuche mit Kaninchenlebersaft.

Er wurde Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben intraperitoneal eingespritzt.

Kaninchen No. 17, 2400 g Körpergewicht, erhält zweimal je 15 ccm. Nach 12 Tagen getödtet. Milz und Leber stark injicirt. Trübung der Niere.

Meerschweinchen No. 27, 620 g Gewicht, erhält 10 ccm vom Lebersaft. Nach 10 Tagen ging das Thier zu Grunde. Befund: Parenchymatöse Degeneration der Rindensubstanz der Niere und Trübung der Leber. Hämorrhagie im Herzmuskel, Pneumonie.

Taube No. 15, 220 g Gewicht, erhält 9 ccm desselben Saftes. Tod nach 6 Tagen; hochgradige parenchymatöse Degeneration der Nieren, partielle Nekrose der Leber. Hämorrhagien in der Leber und in der Milz.

6. Versuche mit Lebersaft von Meerschweinchen.

Hier wurde an den Kaninchen, Meerschweinchen, Tauben und Ratten starke Wirkung beobachtet.

Meerschweinchen No. 18, 300 g Gewicht, erhält 15 ccm (auf zweimal eingespritzt). Tod nach 3 Tagen; Hyperämie innerer Organe, Hämorrhagie in der Niere und Degeneration der Rindensubstanz derselben, Trübung des Leberparenchyms.

Taube No. 16, 300 g Gewicht, erhält 12 ccm im Ganzen (auf zweimal eingespritzt). Nach 7 Tagen getödtet; Trübung des Nieren- und Leberparenchyms.

Digitized by Google

Ratte No. 12, 230 g Gewicht, erhält 5 ccm. Tod nach 4 Tagen; innere Organe hyperämisch, Hämorrhagie in der Lunge; Leber und Niere trüb.

7. Versuche mit Lebersaft von Tauben.

Kaninchen No. 18, 1000 g Gewicht, erhält 9 ccm. Tod nach 30 Stunden; Hyperämie der inneren Organe, hochgradige parenchymatöse Degeneration der Niere, leichte Trübung der Leber.

Ratte No. 13, 210 g Gewicht, erhält 4 ccm. Tod nach 10 Tagen; starke Füllung der Blutgefässe, Trübung der Leber sowie der Niere.

8. Versuche mit Herzsaft von Kaninchen.

Kaninchen No. 19, 1200 g Gewicht, erhält 13 ccm. Nach 5 Tagen getödtet, keine nennenswerthen Veränderungen.

Meerschweinchen No. 19, 610 g Gewicht, erhält 8 ccm. Tod nach 12 Tagen; Hämorrhagie in der Lunge, Trübung der Niere und Leber, Milz stark injicirt.

Taube No. 17, 330 g Gewicht, erhält 10 ccm auf zweimal. Nach 3 Tagen getödtet; Hämorrhagie in der Leber, Trübung der Harncanälchen.

Ratte No. 14. 300 g Gewicht, erhält 3 ccm. Nach 12 Tagen getödtet; Hyperämie innerer Organe, Lungenentzündung, Trübung der Leber und der Niere.

9. Versuche mit Herzsaft vom Meerschweinchen.

Meerschweinchen No. 20, 490 g Gewicht, erhält 2 ccm. Tod nach 5 Tagen; innere Organe blutreich, Lunge pneumonisch infiltrirt, Hämorrhagie in der Leber sowie in der Niere, Nierenparenchym stark degenerirt.

Kaninchen No. 20, 1400 g Gewicht, erhält 10 ccm. Tod nach 7 Tagen; Trübung des Nierenparenchyms, Milz stark injicirt, Hämorrhagie im Herzmuskelgewebe und in der Lunge.

Taube No. 18, 240 g Gewicht, erhält 4 ccm. Nach 8 Tagen getödtet; Leber blutreich, Niere trübe und geschwollen.

10. Versuche mit Herzsaft von Tauben.

Taube No. 19, 290 g Gewicht, erhält 3 ccm. Nach 15 Tagen getödtet; sowohl Hyperämie als auch leichte Degeneration der Leber und Niere.

Versuche am Kaninchen (8 ccm : 1000) und an der Ratte (40 ccm : 1000) auch mit keinerlei Folgeerscheinungen.

11. Versuche mit Nierensaft vom Kaninchen.

Kaninchen No. 21, 2000 g Gewicht, erhält 19 ccm. Nach 15 Tagen getödtet; keine nennenswerthen Veränderungen.

Meerschweinchen No. 21, 220 g Gewicht, erhält 13 ccm. Tod nach 20 Tagen; starke Hyperämie der Milz, Trübung des Nierenparenchyms, Hämorrhagie in der Lunge.

Digitized by Google

12. Versuche mit Nierensaft vom Meerschweinchen.

Kaninchen No. 22, 1500 g Gewicht, erhält 20 ccm. Tod nach 21 Tagen; Hyperämie der inneren Organe, stellenweise Rundzelleninfiltration und Harncanälchenerweiterung der Niere.

Meerschweinchen No. 22, 490 g Gewicht, erhält 5 ccm. Tod nach 22 Tagen; Hyperämie der inneren Organe, starke Trübung der Niere sowie der Leber.

13. Versuche mit Nierensaft von der Taube.

Taube No. 20, 290 g Gewicht, erhält 3 ccm. Nach 5 Tagen getödtet; Lungen und Nieren stark injicirt, die letztere auch trübe.

Kaninchen No. 23, 1500 g Gewicht, erhält 9 ccm. Nach 10 Tagen getödtet. Hyperämie innerer Organe; leichte Degeneration der Niere, Trübung der Herzmuskelfasern.

Ratte No. 16, 80 g Gewicht, erhält 3 ccm. Tod nach 20 Tagen. Hochgradige Degeneration der Niere, Hämorrhagien in der Lunge und in der Leber.

Résumé.

Die Giftigkeit der frischen Organextracte war schwächer, als diejenige der autolysirten Producte. Die Krankheitserscheinungen waren aber fast dieselben. Die pathologischen Veränderungen sind qualitativ identisch, aber quantitativ variabel.

Aus obigen Versuchen geht hervor, dass das Autolysat wirksamer ist, als das Extract des betreffenden Organes, das man durch Zerreiben und Centrifugiren erhält. Wenn man die Giftstoffe in dem Autolysat mit denselben in den frischen Organzellen identificiren könnte, so wäre es wohl wahrscheinlich, dass die Giftstoffe zum grossen Theil durch die Zelltrümmer zurückgehalten seien, die bei der Autolyse vollständig in die Autolysatflüssigeit übergehen und die Giftigkeit des Autolysates steigern.

Vor 4 Jahren hat Muro (18) über thermostabile Gifte in den Organemulsionen geschrieben. Ich habe auch im Obigen die hitzebeständige hämolytische Substanz im Organautolysat schon citirt. Diese interessante Thatsache gab mir Veranlassung, die Wärmebeständigkeit der Autolysatgifte zu prüfen. Ich liess Leberautolysat vom Rinde und Milzautolysat vom Meerschweinchen eine Stunde lang bei 70° C. und spritzte das erhaltene Autolysat den Thieren — Kaninchen und Meerschweinchen — ein. Die Versuche zeigten keine wesentliche Veränderungen der Giftigkeit im Vergleiche zum Controlgift. Ich will hier nur einige Protokolle anführen.

Kaninchen No. 24 1800 g Gewicht, erhält 60 ccm erhitzten Rinderleberautolysats auf 3 Injectionen. Tod nach 32 Tagen; fettige Degeneration der Nieren, Trübung der Leber und Herzmuskelfasern, Hämorrhagie in der Lunge.

Digitized by Google

Meerschweinchen No. 26, 280 g Gewicht, erhält 20 ccm erhitztes Meerschweinchen-Milzautolysat auf 4 Injectionen. Tod nach 28 Tagen; Hyperämie innerer Organe, Trübung des Nieren- und Leberparenchyms, leichte Hämorrhagie in der Niere.

Zusammenfassung.

Das gesammte Resultat der vorliegenden Untersuchungen lässt sich in Folgendem zusammenfassen:

1. Die autolytischen Producte enthalten eine hämolytische Substanz.

2. Die hämolytische Substanz ist coctostabil, alkohollöslich und zur Antikörperbildung nicht befähigt. Sie geht durch poröse Filter.

3. Die autolytischen Producte können die Versuchsthiere krank machen, meistens langsam tödten.

4. Die locale Wirkung ruft Hyperämie, Entzündung und Nekrose hervor.

5. Die allgemeine Wirkung verursacht Hyperämie und Hämorrhagie in den inneren Organen, Degeneration nnd Nekrose der parenchymatösen Organe.

6. Zerfall der Erythrocyten in vivo ist hier nicht so deutlich, wie durch die Immunhämolysine.

7. Alle anatomischen Veränderungen sind bei den verschiedenen Organautolysaten qualitativ identisch.

8. Das Autolysatengift ist nicht nur gegen die isogenen Thierarten wirksam, sondern auch gegen die heterogenen. Die dadurch hervorgerufenen Veränderungen der Versuchsthiere sind jedoch analog.

9. Vergiftungserscheinungen durch die normalen Organextracte sind fast analog mit denjenigen durch die Organautolysate, obschon die Wirksamkeit der letzteren noch intensiver als die der ersteren ist.

10. Erhitzte Autolysate entfalten auch Giftigkeit, obwohl sie etwas abgeschwächt ist und die Vergiftungserscheinungen sehr langsam verlaufen.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Prof. A. Sata für seinen gütigen Rath, Herren Dr. Ischii, Tokunaga und Suzuma für ihre liebenswürdige Unterstützung bei den Untersuchungen meinen besten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Ueber Autodigestion der Organe. Zeitschr. f. klin. Med. 1891. Bd. 17, Supplement.
2. Ueber die fermentative Eiweissspaltung und Ammoniakbildung in der Leber. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1900. Bd. 30.
3. Ueber die Autolyse der Lunge. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1901. Bd. 33.
4. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1901. Bd. 32.
5. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1899. Bd. 28.
6. Centralbl. f. Gynäkologie. 1901.

Digitized by Google

7. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1901. Bd. 34.
8. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1902. Bd. 35.
9. Münchener med. Wochenschr. 1902. No. 30.
10. Hofmeister's Beiträge zur chem. Physiolog. 1903. Bd. 3.
11. Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1899. Bd. 27.
12. Annales de l'Institut Pasteur. 1899.
13. Centralbl. f. Bakteriologie. 1901. Bd. 30.
14. Wiener klin. Wochenschr. 1901.
15. Annales de l'Institut Pasteur. 1902.
16. Berliner klin. Wochenschr. 1902. No. 37.
17. Osaka Igakkai-Zassi. 1905. Bd. 4. No. 10.
18. Chugai Ijishimpo. 1904. No. 586.

Digitized by Google

XLI.

Aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität Prag.

Erfahrungen über das Erepsin.

Von

med. cand. **Else Raubitschek.**

I.

Hofmeister und Neumeister waren der Ansicht, dass das Pepton bei der Resorption von den Leukocyten der Darmwand assimilirt werde, weil es weder in den Geweben noch in Blut und Lymphe nachgewiesen werden konnte, und intravenös eingeführt durch Nieren oder Darm den Körper verlässt. Cohnheim[1]) erklärte nun das von Hofmeister, Neumeister und Salvioli beobachtete Verschwinden der Peptone bei Berührung mit der Darmwand dahin: „dass dies nicht auf einer Assimilation oder Restitution zu Eiweiss, sondern einer Weiterspaltung in einfachere Spaltungsproducte beruhe. Diese Spaltung geschehe durch ein besonderes, von der Darmschleimhaut gebildetes Ferment, das Erepsin, welches nur auf Peptone und einen Theil der Albumosen, nicht aber auf genuines Eiweiss wirke". Bei zahlreichen Verdauungsversuchen konnte sich Cohnheim auch überzeugen, dass ein Extract der Darmschleimhaut (mit alkalischer physiologischer NaCl-Lösung $^1/_2$—12 Stunden) genau so wirke, wie diese selbst. In seinen weiteren Mittheilungen über das Erepsin[2]) prüft er die Wirkungsweise des Fermentes auf verschiedene Eiweisskörper und findet, dass Eiweiss des Pferdeplasma, Ascitesflüssigkeit des Menschen, Vitellin, Rindfleisch nicht angegriffen, Globin nicht gelöst, während Witte-Pepton in 1—2 Tagen ganz gespalten wird. In einer dritten Arbeit[3]) über „das Trypsin und Erepsin", wo er zahlreiche Versuche mit Dünndarmschlingen, welche Peptonlösungen resorbirten, beschreibt, kommt er zu folgender Ueberlegung: „Da also das Erepsin neben seinem jetzt nachgewiesenen Vorkommen im Darmlumen auch intracellulär wirken kann, und wie bestimmt anzunehmen ist, auch wirklich wirkt, so kann man aus der geringen, im Darmsafte vorhandenen Menge keinen Schluss auf das Verhältniss im Leben ziehen."

---

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1901. Bd. 33. S. 451.
2) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1902. Bd. 35. S. 134.
3) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1902. Bd. 36. S. 13.

Digitized by Google

Als Gegner der Erepsintheorie traten Kutscher und Seemann[1]) auf, welche unter anderem auch den Einwand erhoben, „dass die Vertheilung der Verdauungsproducte eine andere sein müsste, wenn es wirklich ein im Darmlumen wirksames Erepsin gäbe, nämlich im oberen Abschnitte Peptone, im unteren Aminosäuren, was aber nicht der Fall ist". Da es ihnen ferner nicht gelang, in der Darmschleimhaut verdauender Tiere Aminosäuren zu finden, so glaubten sie, dass das Erepsin unmöglich in der Darmwand thätig sein[2]) und dass, eine Secretion in das Darmlumen zugegeben, seine Bedeutung für die normale Verdauung des Nahrungseiweisses nur gering sein kann. S. Embden und Fr. Knoop[3]) vermochten sich von einer Spaltung des Peptons in der trypsinfreien und überlebenden Darmwand des pankreasfreien Thieres nicht zu überzeugen. Auch die Frage, ob das im Darmsafte nachgewiesene Erepsin etwa vom Pankreas geliefert werde und nicht vom Darmsafte, ist Gegenstand eifriger Erörterung gewesen. Weinland[4]) hält 1904 die Frage für unentschieden, Vernon[5]) glaubt bewiesen zu haben, dass das Erepsin kein specifisches Ferment des Darmes sei, doch sind hiegegen von Mays[6]) Einwände erhoben worden. Foà[7]) hält das Erepsin für ein vom Trypsin verschiedenes Ferment. Den Versuchen Tobler's[8]), der die aus dem Magen stammenden Albumosen einem Gemisch von Darmsaft und Pankreasextract aussetzte und hierbei in kurzer Zeit die Biuretreaction schwinden sah, kommt keine entscheidende Beweiskraft zu, da eben beide Fermente nebeneinander gewirkt haben. Eine Beziehung des Erepsins zum autolytischen Fermente wurde von Cohnheim zurückgewiesen, weil dieses native Eiweisskörper angreift, nicht aber elektiv Albumosen und Peptone. Erwähne ich noch, dass nach Lambert[9]) Fibrin angegriffen wird, nach Vernon nicht, so ergiebt es sich, dass die Litteratur über das Erepsin heute noch immer viele Widersprüche enthält, und so mancher Leser dieser Arbeiten wird daher das Bedürfniss nach einer persönlichen Ueberprüfung der bezüglichen Angaben empfinden. Bedenkt man ferner, dass in vielen dieser Angaben auf die Schnelligkeit der Erepsinwirkung für den lebenden Organismus nicht genügend Rücksicht genommen wurde, was zur Beurtheilung seiner physiologischen Rolle von Wichtigkeit ist, — ein Ferment, das die gesammten zugeführten und von der Darmschleimhaut aufgesaugten Eiweisskörper in die letzten Aminosäuren spaltet, müsste rasch arbeiten — so stimmt man dem Urtheile Abderhalden's[10]) bei, „dass es vorläufig schwer ist, sich ein Urtheil über die Existenzberechtigung dieses Fermentes zu bilden".

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1902. Bd. 34. S. 528.
2) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 35. S. 442.
3) Hofmeister's Beiträge. 1903. Bd. 3. S. 129.
4) Zeitschr. f. Biologie. 1903. Bd. 45. S. 292.
5) Maly Jahresbericht. Bd. 34. S. 447.
6) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 49. S. 126.
7) Centralbl. f. Physiologie. 1906. Bd. 25.
8) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 45. S. 206.
9) Maly Jahresbericht. Bd. 33. S. 510.
10) Lehrbuch f. physiolog. Chemie. 1906.

Digitized by Google

II.

Um mich selbst von dem Vorhandensein eines Erepsins zu überzeugen, wählte ich den Weg, die Wirkung des Fermentes extra corpus zu beobachten. Die Gewinnung des Fermentes geschah unter Anlehnung an ein aus unserem Institute hervorgegangenes Verfahren[1]) folgendermaassen: Der Darm eines frisch getödteten Thieres wurde der Länge nach aufgeschnitten, mit Leitungswasser gereinigt, mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült, dann die Schleimhaut mit einem Messer vorsichtig abgeschabt. Der in einer Reibschale mit physiologischer Kochsalzlösung zerriebene Brei wurde dann mit Toluol versetzt durch ein Sieb gepresst, auf eine Glasplatte dünn aufgestrichen und bei 34—40° 24 Stunden lang trocknen gelassen. Die pulverisirte Masse wurde dann in der Kälte mit Toluol und Aceton extrahirt und wieder bei obiger Temperatur getrocknet. Ein solches Pulver bleibt lange Zeit (Wochen und Monate lang) wirksam. Anfangs nahm ich je 0,2 g Pulver zum Verdauungsversuche, später, nachdem ich die Erfahrung machte, dass eine grössere Menge weniger wirksam ist als eine kleine, verwandte ich nur 0,05 g Darmschleimhautpulver. Die Benutzung derartiger Darmpulver hat sich ausserordentlich bewährt, und sie wird sich bei fernerer Untersuchung über die ereptische Leistungsfähigkeit der einzelnen Darmabschnitte des normalen wie des pathologischen Darmes, kurz bei der eventuellen Verwerthung dieser physiologischen Erfahrungen auf die Pathologie des Darmes gewiss empfehlen: ist man doch durch dieses Verfahren in Stand gesetzt, die Darmleistung unter verschiedenen Bedingungen quantitativ abzuschätzen. Das Ferment geht nun aus dem Pulver in physiologische Kochsalzlösung über, löst sich also mit dem Organplasma. [Pohl[2])]. Diese Thatsache bedeutet ein wichtiges Moment zur Scheidung des ereptischen Fermentes endocellulären Fermenten gegenüber, da zum Beispiel das Harnsäure lösende Ferment und das autolytische Ferment[3]) in das Organplasma nicht übergehen. Entsprechend der Definition des Erepsins als eines elektiv Albumosen und Peptone angreifenden Fermentes haben Cohnheim und Salaskin zur Bewerthung desselben eine Gesammtstickstoffbestimmung im Phosphorwolframsäurefiltrat der betreffenden Eiweisslösung ausgeführt. Auch ich habe mich des Principes dieser Methode bedient und zwar wurde in den betreffenden Ferment-Albumosenlösungen nach Art des Krüger und Schmidt-Pfaundler'schen Verfahrens vor und nach der Digestion bei 40° der Aminosäurestickstoff bestimmt. Nachdem man den Gesammt-N einer Lösung nach Kjeldahl bestimmt hat, wird ein anderer Theil derselben mit Phosphorwolframsäure (PWS-Säure 50 g, H_2SO_4 17 g 93 pCt., H_2O 433 g) genau ausgefällt und in einem aliquoten Theile des Filtrates der Gesammt-N (A) wieder bestimmt, der sich aus dem Aminosäuren-N und dem N der letzten Spaltungsproducte zusammensetzt. Ein anderer Theil des Filtrates wird mit

1) Wiechowski, Hofmeister's Beiträge. Bd. 9. S. 232.

2) Hofmeister's Beiträge. 1905. Bd. 7.

3) Noch nicht veröffentlichte Erfahrungen der Herren Docenten Wiechowski und Wiener.

Digitized by Google

concentrirter Phosphorsäure versetzt, 4—6 Stunden bei 150° im Thermostaten erhitzt und dann das gebildete Ammoniak abdestillirt (Stickstoffzahl B). Durch Subtraction der beiden Werthe (A—B) von einander kann man den Aminosäuren-N ermitteln. In allen Fällen ist es ausserdem nothwendig, die zur Probe benutzten Pepton- und Fermentlösungen vor und nach 24 Stunden nach demselben Verfahren auf ihren Gehalt an praeexistenten Aminosäuren zu prüfen, und den erhaltenen Werth beim eigentlichen Versuche in Abzug zu bringen.

Als Beispiel sei folgender Verdauungsversuch angegeben:

20 ccm Witte-Peptonlösung (5 g Peptonin 200 ccm physiolog. NaCl-Lösung gelöst) wurden mit 0,2 g Hundedarmschleimhautpulver und einigen Tropfen Toluol 24 Stunden bei 40° digerirt, dann wurde aufgekocht, damit die Fermentwirkung sistire und 5 ccm dieses Gemenges auf 50 H_2O verdünnt. Die Bestimmung der N-Vertheilung ergiebt folgende Werthe:

1. 5 ccm dieser verdünnten Lösung liefern NH_3 = 1,35 ccm $^1/_{10}$ N.HCl
2. 40 ccm dieser Lösung + 2,1 ccm Phosphorwolframsäure;
   Filtrat: a) 10 ccm liefern NH_3 = 1,6 ccm $^1/_{10}$ N. HCl,
   b) 10 ccm, wie oben angeführt mit Phosphorsäure digerirt: dann durch Destillation NH_3 gewonnen = 0,5 ccm $^1/_{10}$ N. HCl.

Die Differenz der beiden letzten Zahlen 1,1 ist der Aminosäurestickstoff, der auf die ganze Probe umgerechnet $1,1 \times 4,2 \times \frac{5}{4} \cdot 4 = 23,1$, nach Abzug der im Fermentpulver (5,6 $^1/_{10}$ Normal-HCl) und Witte-Pepton (7,4 $^1/_{10}$ Normal-HCl) präexistenten Aminosäuren **10,1** $^1/_{10}$ Normal-HCl beträgt. Eine Reihe derartiger Versuche enthält die nachfolgende

Normaltabelle.

Thierart, deren Darm verwendet wurde	Darmschleimhautpulver in g	Peptonlösung in ccm	Zunahme des Aminosäurenstickstoffs nach der Digestion	Zunahme in pCt. des Gesammtstickstoffs
Katze	0,2	20 mit 0,115 N	+ 13,8 ccm $^1/_{10}$ HCl	+ 16,7
Hund	0,2	20 „ „	+ 13,78 „	+ 16,7
Rind	0,05	20 „ „	+ 15,2 „	+ 17,4
Hund	0,05	5	+ 9,4 „	+ 44,7
Hund (Hungerthier)	0,05	20	+ 16,4 „	+ 19,9

Die Controlproben wurden immer derartig ausgeführt, dass das Darmschleimhautpulver gekocht zur Peptonlösung hinzugefügt wurde. Die Versuche sprechen übereinstimmend für die Existenz eines Aminosäuren aus Albumosen abspaltenden Ferments.

III.

In gleicher Versuchsanordnung brachte ich nun Eiereiweiss, Pferdeserum, Kaninchenserum mit Darmschleimhautpulver zusammen, ohne eine nennenswerthe Abspaltung von Aminosäuren nachweisen zu können, was beweist, dass das Erepsin natives Eiweiss nicht angreift. Die

Digitized by Google

kleinen Mengen N, die ich hiebei erhielt, rühren von Aminosäuren her, die aus dem Pulver selbst entstehen. Da das Witte-Pepton eine ganz beträchtliche Menge Aminosäuren enthält, fühlte ich mich veranlasst, dasselbe bei den späteren Versuchen zu reinigen, indem ich zwei Mal das in heissem Wasser gelöste Pepton mit Alkohol ausfällte, wodurch die Aminosäuren grösstentheils entfernt wurden.

Fleischpepton, das hergestellt wurde, indem ich 100 g Fleisch (Hund) mit 1 g Pepsin und 400 ccm 0,24 proc. HCl digerirte, später neutralisirte, aufkochte und dann das Filtrat, weil es Aminosäuren enthielt, wie das Witte-Pepton reinigte, wurde von Erepsin angegriffen; ebenso Leimpepton.

Eine weitere Reihe von Versuchen bezog sich auf den Einfluss der Reaction auf die Fermentleistung. Sie ergab in Uebereinstimmung mit einer Angabe Euler's[1]), welcher die Fermentthätigkeit des Erepsins Peptiden gegenüber mittels Bestimmung des Leitungswiderstandes berechnete, sehr geringe Alkalescenzwerthe, nämlich bei 0,06 proc. Natriumcarbonat das Optimum der Wirksamkeit; Cohnheim und Weinland fanden schon früher dasselbe. In neutralen Lösungen wirkt das Ferment genau so gut, wie in schwach alkalischen, es wird dagegen schon durch einen geringen Säuregehalt in seiner Wirkung gehemmt. Wenn man eine Fermentlösung mit Salzsäure versetzt, gegen 6 Stunden digeriren lässt und dann erst eine Peptonlösung hinzufügt, nachdem man noch vorher die Säure neutralisirt hat, so wird nach 24stündiger Digestion schon bei einem ursprünglichen Säuregehalt von 0,1 proc. HCl eine Erepsinwirkung nicht mehr beobachtet: das Erepsin ist zerstört worden. Die Zahlenwerthe dieser Versuchsreihe sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Erepsinenergie bei wechselnder Reaction.

%	Pulvermenge in g	Peptonlösung in ccm	Zunahme des Aminosäurestickstoffs in $^1/_{10}$ N. HCl
0,2 Na_2CO_3	0,2	20	0
0,2 $NaHCO_3$	0,2	20	2,06
0,1 Na_2CO_3	0,2	20	4,84
0,06 Na_2CO_3	0,2	20	9,12
0,1 HCl	0,2	20	0
0,05 HCl	0,2	20	0
0,025 HCl	0,2	20	1,05

Die Annahme Vernons, dass Erepsin kein spezifisches Darmferment sei, sondern sich in den verschiedensten Organen befinde, konnte ich nicht bestätigen. Versuche mit gepulverter Leber, Herzmuskel, Magen und Mesenteriallymphdrüsen ergaben zu kleine Mengen von Aminosäuren, als dass sie mit Sicherheit als das Product einer Fermentspaltung hätten angesehen werden können.

Eine nächste Versuchsreihe befasste sich damit, die Schnelligkeit der Wirkungen des Erepsins zu messen; sie ergab, dass eine nennenswerthe

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 51. S. 213.

Digitized by Google

Spaltung von Witte-Pepton erst nach 2 Stunden, das Optimum der Wirksamkeit aber erst nach 6 Stunden und bei Körpertemperatur erreicht wird (s. folgende Tabelle).

Zeit in Stunden	Pulvermenge in g	Peptonmenge in ccm	Zunahme des Aminosäure-stickstoffs in $^1/_{10}$ N.HCl
1	0,05	10	0
2	0,05	10	1
4	0,05	10	1,6
6	0,05	10	7,5
8	0,05	10	7,5
24	0,05	10	7,56
48	0,05	10	7,6

Eine Darmfermentlösung, welche bereits einmal Pepton zerlegt hat, ist nicht mehr im Stande, ein zweites Mal verwendet, spaltend zu wirken.

Um den hemmenden oder fördernden Einfluss einzelner Substanzen zu studiren, fügte ich den einzelnen Pepton-Fermentlösungen geringe Mengen von Blut, Galle, ferner Calciumchlorid, Tinctura Fowleri und Natriumsulfat in Dosen, wie sie die Darmwand in vivo passiren können, hinzu. In keinem der Fälle trat eine Hemmung, doch auch keine Förderung der Erepsinwirkung ein. Die Versuche ergaben stets die gleichen Zahlen, wie die reinen Peptonlösungen.

Um dem Einwande zu entgehen, dass vielleicht die pulverisirte Darmschleimhaut Stoffe enthalte, welche die Erepsinwirkung hemmen könnten, stellte ich auch Extracte desselben her. Einmal extrahirte ich die Darmschleimhaut mit physiologischer Kochsalzlösung, das andere Mal mit Glycerin und fällte dann das Ferment mit Alkohol. Dennoch liess sich bei entsprechender Einwirkung auf Witte-Pepton keine gegenüber der oben angeführten gesteigerte Wirkung wahrnehmen.

Die Unschädlichkeit mancher bakterieller Toxine, mancher chemisch definirter Gifte per os wird auf ihre Zerstörung durch Magen-Darmfermente zurückgeführt. Ist das Erepsin in dieser Richtung leistungsfähig, ist es ein Schutzmittel gegen die Intoxication vom Darm aus?

Meine Versuche darüber, ob das Ferment die agglutinirende Kraft des Ricins vernichten könne, gaben ein negatives Resultat. Ebenso konnte Curarin in seiner specifischen Fähigkeit, die peripheren Nervenendigungen zu lähmen, durch Digestion mit einer Erepsinlösung nicht gehemmt werden. Hier sind noch abschliessende Versuche, etwa mit Tetanustoxin, nothwendig.

Resumire ich das Wesentliche der geschilderten Befunde, so geht aus den Verdauungsversuchen hervor, dass ein specifisches Ferment, Erepsin, zwar existirt, extra corpus nur einen kleinen Theil der Peptone abbaut und in geringen Mengen (0,05 g) bereits wirksam ist; zu maximaler Leistung braucht das Erepsin Stunden und ganz schwach alkalische Reaction. Ob sich diese Bedingungen intra vitam in der Darmwand, im Darmlumen dauernd so gegeben finden, dass die gesammte eingeführte Eiweissmenge rasch genug abgebaut werden kann, das festzustellen muss Gegenstand weiterer Untersuchung sein.

Digitized by Google

XLII.

Aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität in Prag.

Ueber experimentell erzeugten Pulsus alternans.

Von

Cand. med. **Emil Starkenstein.**

(Hierzu Tafel XIX.)

I. Einleitung.

In einer in unserem Laboratorium ausgeführten Arbeit hat Adler (1) auf die eigenartige physiologische Wirkung der Glyoxylsäure $\left(\begin{matrix}COH\\|\\COOH\end{matrix}\right)$[1]) hingewiesen, sowie das Schicksal dieser Substanz im Thierkörper verfolgt. Bei dem Umstande, als ein Hauptsymptom der Glyoxylsäurewirkung, der Pulsus alternans, in gleicher Dauer und Regelmässigkeit bei keiner bisher bekannten Substanz auftritt, ferner der Pulsus alternans eine klinisch wichtige Herzstörung bedeutet, schien es gerechtfertigt: 1. die Bedingungen des Glyoxyl-alternans mit den bisher bekannten toxischen Alternansfällen in Beziehung zu bringen und die letzteren auf ihre Identität zu prüfen; 2. nach Antagonisten dieser Wirkung zu suchen, um speciell die klinisch meist verwendeten Herzmittel in ihrer Möglichkeit, den Pulsus alternans zu fördern oder zu hemmen, kennen zu lernen.

Als Pulsus alternans bezeichnete Traube (2) im Jahre 1872 „eine Aufeinanderfolge hoher und niedriger Pulse, die in der Art vor sich geht, dass regelmässig auf einen hohen ein niedriger Puls folgt und dass dieser niedrige Puls von dem nächstfolgenden hohen durch eine kürzere Pause geschieden ist als von dem hohen Pulse, der ihm vorhergeht". In den darauffolgenden Jahren erschienen eine Reihe hierauf bezüglicher Publicationen. Ich erwähne die von Riegel (3), Fraentzel (4), Schreiber (5), Henoch u. a. m.

Während früher der Pulsus alternans mit dem Pulsus bigeminus identificirt wurde, zielten die neueren Untersuchungen gerade darauf

---

1) Das Präparat verdanken wir der chemischen Fabrik Kinzlberger & Co. in Prag.

Digitized by Google

hin, feste Grenzen zwischen den beiden Formen zu ziehen. Das Hauptgewicht wurde darauf gelegt, zu entscheiden, ob der kleinere Puls selbstständig oder eine Extrasystole ist, da Herzbigeminie durch Extrasystolen einen Pulsus alternans vortäuschen kann.

Diese Frage wurde zum ersten Mal von H. E. Hering (6) im Jahre 1902 aufgeworfen. Er nennt die durch Herzbigeminie entstandene Pulsform Pulsus pseudo-alternans. Im Jahre 1904 gelang es ihm durch Constatirung des Pulsus alternans am menschlichen Herzen den Nachweiss zu führen, dass der am Säugthierherzen vorkommende Herzalternans auch eine in das Bereich der klinischen Beobachtungen fallende Herzunregelmässigkeit darstellt. [Vgl. Hering (7).] In dieser Richtung sind auch die Untersuchungen Rihl's (8) zu erwähnen, der echten Herzalternans bei fünf Patienten der Klinik (darunter vier Nephritiker) beobachtete.

Bezüglich der zeitlichen Folge von grossen und kleinen Pulsen trifft Hering zur Differenzirung von echtem Pulsus alternans und dem durch Herzbigeminie bedingten folgende Unterscheidung: „Ist der kleine Puls mit Beziehung auf den ihm vorausgehenden grossen Puls vorzeitig, dann handelt es sich um Herzbigeminie; ist der kleinere Puls rechtzeitig, dann kann Herzbigeminie vorliegen oder Herzalternans; ist der kleinere Puls nachzeitig, dann dürfte meistens Herzalternans vorhanden sein."

Wenckebach (9) hingegen sieht als echten Pulsus alternans auch jene alternirenden Pulse an, bei denen der Unterschied der Periodendauer vor und nach der Systole immer nur sehr gering war, es sei denn, dass die kleine Welle etwas verfrüht oder etwas verspätet, oder vielleicht abwechselnd in der einen oder in der anderen Weise auftrat, bei denen ferner die schwachen Contractionen als Nicht-Extrasystolen nur schwache, sonst aber normale Herztöne zu hören gaben.

Auf Grund dieser Definition sucht Wenckebach für eine Reihe von in der Litteratur angeführten Alternansfällen den Nachweis zu erbringen, dass es sich dort thatsächlich um Herzalternans handelte, eine Auffassung, die jedoch in vielen Fällen mit der Hering'schen Definition im Widerspruch steht.

Die Verspätung der kleinen Pulswelle sieht Wenckebach wie auch Muskens (10) als eine Reizleitungsstörung an.

Die Erklärungsversuche für den Pulsus alternans stützen sich naturgemäss auch auf die im Thierexperiment über diese Pulsform gemachten Erfahrungen. In dieser Beziehung finden sich in den Curven zahlreicher exprimentell-pathologischer Arbeiten über Giftwirkungen aller Art nur gelegentlich Pulsformen, die als Pulsus alternans gedeutet werden können. In den meisten dieser Arbeiten wird der Pulsus alternans aber bloss nebenbei erwähnt, ohne dass auf die Bedingungen seines Auftretens näher eingegangen würde. Von derartigen Arbeiten sind die von Hoffmann (11), Engelmann (12), Frank (13), Rünke (14), Magnus (15), Langendorf (16), Gross (17), Hedbom (18), Braun und Mager (19), Gottlieb (20), Götlin (21) zu erwähnen.

Digitized by Google

In den meisten dieser Fälle handelt es sich um vorübergehenden Pulsus alternans, der zu Beginn des Versuches am isolirten Herzen theils spontan auftrat, zum Theil erst durch Intoxicationen hervorgerufen wurde.

Da es aber nicht möglich war, constant mit demselben Agens Pulsus alternans zu erzeugen, so war auch nicht die Entscheidung zu treffen, welche Rolle das betreffende Gift dabei spiele. Nun besitzen wir aber, wie einleitend gesagt, in der Glyoxylsäure ein Mittel, mit dem es gelingt, bei Anwendung genügend concentrirter Lösungen[1]) constant lang andauernden Pulsus alternans zu erzeugen.

Als Beispiel hierfür siehe Curven I, II und III auf Tafel XIX. Curve III ist der Arbeit Adler's (1) S. 227 entnommen.

Alle Kurven sind von links nach rechts zu lesen.

Ich verweise in Bezug auf weitere Einzelheiten auf die Curven in der Arbeit Adler's (l. c.), wo auch bereits der Nachweis erbracht ist, dass es sich hier um einen echten, der Hering'schen Definition entsprechenden Herzalternans handelt.

Von anderen Agentien, deren Injection der Literatur nach Pulsus alternans bedingt, sind vor allem die Körper der Digitalisreihe hervorzuheben.

Bereits in der ersten klinischen Arbeit über den Pulsus alternans schreibt Traube (2): „Die im Beginn der Epikrise gegebene Uebersicht des Falles muss uns in der Ueberzeugung bestärken, dass das Phänomen entschieden, wenigstens zum Theil ein Digitalisproduct war. Ich beobachtete das Phänomen während der dritten Periode der Krankheit, also in dem Zeitraume, wo der Patient nach dem Gebrauch einer grösseren Quantität der Digitalis in einen zufriedenstellenden Zustand gekommen war. . . . Mit der Abnahme der Digitaliswirkung begann auch der Pulsus alternans zu verschwinden. Es war zuletzt nur noch an den Carotiden wahrzunehmen.“ In der Folgezeit fanden diese Beobachtungen insofern theilweise Bestätigung, als es nicht gelang durch Digitalistherapie einen bestehenden Pulsus alternans zu beseitigen.

Wie erwähnt, zeigt es sich nun auch im Experiment, dass unter bestimmten Bedingungen Digitaliskörper der Anlass für das Entstehen des Pulsus alternans sein können. Braun und Mager (19) berichten zwar in ihren Arbeiten über Verschwinden des alternirenden Typus des unvergifteten Herzens nach Digitalis, doch scheint es sich hier nur um gelegentliches Aussetzen des Pulsus alternans gehandelt zu haben, da selbst nach eigener Beobachtung der Autoren einseitiges Alterniren bestehen blieb, ja sogar oft der Alternans erst nach Injection von Körpern der Digitalisreihe auftrat.

Nach diesen Erfahrungen war es nöthig, des Näheren zu untersuchen, ob nicht Digitalis und Glyoxylsäure in eine pharmakologische Gruppe gehören.

In Bezug auf den Warmblüter lässt sich schon a priori ein Moment anführen, das eine Differenz beider Stoffe beweist. Die Glyoxylsäure

---

1) Für eventuelle Nachuntersuchung sei hervorgehoben, dass sehr stark verdünnte Lösungen von Glyoxylsäure das in Rede stehende Phänomen nicht auftreten lassen.

Digitized by Google

bewirkt nach protrahirter Intoxication Blutdrucksenkung, Digitalis bekanntlich das Entgegengesetzte, wenigstens im Anfang und auf der Höhe ihrer Wirkung.

Seit den klassischen Versuchen von Schmiedeberg und Böhm gilt der Frosch als das entscheidende und meist herangezogene Versuchsthier für diese Substanzgruppe, daher habe ich zunächst den Vergleich der beiden Stoffe an dieser Thierart durchgeführt.

II. Froschversuche mit Glyoxylsäure. Differenzirung gegenüber den Körpern der Digitalisreihe an Kalt- und Warmblütern.

Der Verlauf der Glyoxylsäurevergiftung am Frosch gestaltet sich folgendermaassen: Injicirt man nach Blosslegung des Herzens einer Rana temporaria von circa 30 g 0,02 g glyoxylsaures Natron in 0,5 ccm (entsprechend 0,016 g freier Säure) so beobachtet man bereits nach 10 Minuten eine unregelmässige Herzaction. Die Systolen werden immer kräftiger, die diastolische Dehnung des Ventrikels immer geringer und diese ist oft von einer zweiten Systole unterbrochen. Die Herzspitze bleibt bei fortschreitender Vergiftung blutleer, es entwickelt sich deutliche Herzperistaltik: „Wogen und Wühlen". Nun tritt in vielen Fällen deutlich vernehmbare Gruppenbildung auf mit Verlängerung der Diastole. Das Herz schrumpft und bleibt schliesslich in Systole stehen, die Vorhöfe dagegen in Diastole. Die Vergiftungsdauer schwankt zwischen $^1/_2$—1 Stunde.

An Rana esculenta kommen die Erscheinungen meist nicht so deutlich zum Ausdruck, doch ist der Endeffect der gleiche, wie bei Rana temporaria.

Lässt man ein Herz mit Hilfe der Engelmann'schen Suspensionsmethode schreiben, so kommt im Wesentlichen dasselbe zum Ausdruck, was bereits bei directer Beobachtung zu bemerken war: frühzeitige Gruppenbildung mit Herzpausen in Diastole, Plateaubildungen als Ausdruck der verlängerten Systole und Unterbrechung der Diastole durch eine rudimentäre Systole. (Taf. XIX, Curve IV und V.)

Bei dieser Methode wurde in keinem Falle Alterniren am Froschherz beobachtet, wohl aber konnte bei directer Beobachtung bisweilen ein Abwechseln von stärkeren und schwächeren Contractionen wahrgenommen werden. Dieser Umstand könnte darauf beruhen, dass die durch die Suspensionsmethode bedingte locale mechanische Dehnung des Ventrikels für das kleine Froschherz immerhin eine Schädigung bedeutet.

Vergleicht man die Wirkung der Glyoxylsäure auf das Froschherz mit der der Digitaliskörper, so ergiebt sich zwischen beiden eine weitgehende Aehnlichkeit. Vor allem sind es die Endeffecte: der systolische Herzstillstand, dann das „Wogen und Wühlen" und die Gruppenbildungen, die beiden gemeinsam sind.

Ein Unterschied zwischen beiden besteht jedoch darin, dass bei den Gruppenbildungen nach Strophantin die einer längeren Diastole folgende Systole meist bedeutend höher ist, als die vorhergehende. (Siehe Taf. XIX, Curve VI u. VII.)

Zum nähern Vergleich beider Stoffe bedurfte es noch genauer Untersuchung. Insbesondere war die Messung der Herzarbeit nöthig. Diese

Digitized by Google

wurde im Wesentlichen nach der von Dreser (22) angegebenen Methode durchgeführt, nur wurde statt der Doppelcanüle in die Aorta je eine einfache in die Aorta und Vena cava inferior unter Erhaltung der natürlichen Herzklappenfunction eingebunden.

Während nun mit diesem Verfahren eine bedeutende Vermehrung der Herzarbeit durch die Digitaliskörper nachgewiesen werden kann, tritt nach Glyoxylsäurevergiftung stets eine Abnahme ein.

Der Grund hierfür liegt wohl darin, dass bei der Digitaliswirkung neben der Verlängerung der Systole eine Verlängerung der diastolischen Dehnung besteht, wodurch es zur Vergrösserung des Pulsvolumens kommt. Nach Glyoxylsäurevergiftung dagegen kommt es meist nur zu einer zeitlichen Verlängerung der Systole ohne Zunahme ihrer Höhen und ohne entsprechende Zunahme der Diastolen. Dies ist auch aus den beigefügten Curven zu ersehen.

Die pharmakologische Gleichwerthigkeit oder Verschiedenheit zweier Körper stützt sich ferner auf den Befund einer gegenseitigen Beeinflussung (Summirung oder Aufhebung der Wirkungen) sowie auf ihr gleichartiges Verhalten zu Antagonisten.

Körper der Digitalisreihe selbst als Antagonisten für die Wirkung der Glyoxylsäure zu verwenden, schien mit Rücksicht auf den gleichen Endeffect beider Substanzen ausgeschlossen.

In der That liessen sich auch die beiden Wirkungen summiren. Bei Fröschen, denen die kleinsten, eben als wirksam erprobten Dosen von Strophantin und Glyoxylsäure gemeinsam injicirt werden, erfolgt der Herzstillstand in Systole in viel rascherer Zeit als nach Injection des einen Stoffes allein.

Ueber antagonistische Wirkung in der Digitalisgruppe finden sich nur folgende Angaben: Einerseits kann Digitalis den Muskarinstillstand aufheben (Schmiedeberg) und den durch Chloralhydrat gesunkenen Blutdruck durch Pulsvolumvergrösserung heben. [Williams (26).] Anderseits kann Delphinin dem systolischen Herzstillstand der Digitaliswirkung entgegenarbeiten [Boehm (23)] und Blausäure den nach Antiarin auftretenden systolischen Stillstand in einen diastolischen überführen [Hedbom (24)].

Antagonisten der Glyoxylsäure waren zunächst unter herzlähmenden Agentien zu vermuthen. In erster Linie habe ich das Chloralhydrat herangezogen.

Combinirt man die kleinsten ganz sicher wirksamen Dosen von Glyoxylsäure mit solchen von Chloralhydrat, so schlägt das Herz längere Zeit ungeschädigt fort und zeigt endlich eine verlangsamte Schlagfolge. Zum Auftreten der typischen Glyoxylsäureerscheinungen kommt es hierbei in keinem Falle. Injicirt man Chloralhydrat bei beginnender Glyoxylsäurewirkung, so tritt eine Hemmung derselben ein und es kommt allmählig zum Herzstillstand in Diastole.

Anders verhält sich das Chloralhydrat gegenüber dem Strophantin, das ich für diese Versuche als Vertreter der digitalisartig wirkenden Körper gewählt habe. — Meist tritt hier die Wirkung des Strophantins

Digitized by Google

ungeschwächt ein, in einigen Fällen scheint das Chloralhydrat sogar fördernd zu wirken.

Dies steht im Einklang mit den Erfahrungen Schmiedeberg's (25) und Williams' (26), dass der durch Chloralhydrat gesunkene Blutdruck durch Digitalis wieder in die Höhe getrieben werden kann. Somit besteht ein einseitiger functioneller Antagonismus zwischen Chloralhydrat und Glyoxylsäure zu Gunsten des ersteren, aber auch zwischen Chloralhydrat und Strophantin zu Gunsten des Letzteren: hier ist somit wieder ein wesentlicher Unterschied dieser beiden zur Digitalisgruppe gehörigen Stoffe gegeben.

Injicirt man einem Frosch in Verbindung mit Glyoxylsäure unter denselben Bedingungen wie früher statt Chloralhydrat Chinin. hydrochloricum, so zeigen sich ähnliche Erscheinungen wie vordem. Eine Zeit lang schlägt das Herz ungeschädigt, dann kommt es zur Verlangsamung der Schlagzahl, oft zum Herzstillstand in Diastole.

Aber auch dem Strophantin gegenüber überwiegt Chinin deutlich.

Chinin und Strophantin gleichzeitig injicirt bedingt ein zeitliches Hinausschieben des Eintrittes der Strophantinwirkung; ist die Schlagzahl eines Herzens durch Chinin herabgesetzt, so kann sie durch Strophantin wieder gehoben werden. —

Bevor wir auf die aus diesen Versuchen sich ergebenden Schlüsse näher eingehen, möchte ich als Beleg noch einige kurze Auszüge aus den Versuchsprotokollen anführen. (Siehe Tabelle I u. II.) Das Gewicht der Versuchsthiere (Rana temporaria) betrug durchschnittlich 30 g.

Tabelle I.

Zeit	Normalversuch	Zeit	Antagonistischer Versuch
	I.		Ia.
11^{10}	55 Herzschläge in einer Minute.	11^{8}	12 Herzschläge in 10 Sec.
11^{14}	Inject. 0,5 ccm = 0,008 g Glyoxylsäure.	11^{10}	Injection von 0,4 ccm einer 5proc. Chloralhydratlösg. u. 0,5 ccm = 0,008 g Glyoxylsäure.
11^{16}	Kräftigere Systolen, schwache Diastolen.	11^{20}	12 Herzschläge in 10 Sec.
11^{25}	Beginnende Herzperistaltik.	11^{40}	8 Herzschläge in 10 Sec.
11^{40}	30 Herzschläge in einer Minute.	11^{50}	20 Herzschläge in 40 Sec., zunehmende Verlängerung der Diastolen.
12	Ventrikelstillstand in Systole.	12	15 Herzschläge in 40 Sec., Versuch abgebrochen.
	II.		IIa u. IIIa.
11^{10}	10 Herzschläge in 10 Sec.	11^{4}	10 Herzschläge in 10 Sec.
11^{12}	Inject. 0,1 ccm einer 0,1 proc. Strophantinlösung.	11^{5}	Injection von 0,1 ccm einer 0,1 proc. Strophantinlösung u. 0,4 ccm einer 5 proc. Chloralhydratlösung.
11^{15}	Herzperistaltik.	11^{15}	Beginnende Herzperistaltik.
11^{20}	Ventrikelstillstand in Systole.	11^{20}	Herzstillstand in Systole.
	III.		
5^{18}	33 Herzschläge in 30 Sec.		
5^{20}	Injection 0,4 ccm einer 5proc. Chloralhydratlösung.		
5^{45}	7 Herzschläge in 30 Sec.		
6	Herzstillstand in Diastole.		

Digitized by Google

Tabelle II.

Zeit	Normalversuch	Zeit	Antagonistischer Versuch
	IV.		IVa.
6^{20}	10 Herzschläge in 10 Sec.	12^{10}	24 Herzschläge in 20 Sec.
6^{21}	Injection von 0,5 ccm einer 1 proc. Lösung von Chinin. hydrochlor.	12^{12}	Inj. von 0,008 g Glyoxylsäure.
		12^{20}	Kürzere Diastolen.
		12^{25}	Kleine Herzschläge, Diastolen kaum merklich.
6^{25}	9 Herzschläge in 10 Sec.		Auf eine Inj. v. 0,2 ccm einer 1 proc. Lösung von Chinin. hydrochl. erfolgen einige kräftigere Herzschläge, Verlängerung d. Diastolen. Schliessl. Herzstillstand in Diastole.
6^{35}	10 Herzschläge in 20 Sec.		
6^{45}	15 Herzschläge in einer Minute.		
7	Herzstillstand in Diastole.		
	V.		Va.
6^{34}	10 Herzschläge in 10 Sec.		
6^{35}	Inject. von 0,1 ccm einer 0,05 proc. Strophantinlösung.	6^{40}	12 Herzschläge in 10 Sec.
6^{52}	Beginnende Herzperistaltik.	6^{45}	Inject. von 0,1 ccm einer 0,05 proc. Strophantinlösung u. 0,5 ccm einer 1 proc. Chininlösung.
6^{55}	„Wogen und Wühlen".		
7	Herzstillstand in Systole.	7^{14}	Beginnende Herzperistaltik.
		7^{40}	Ventrikelstillstand in Systole.

Kalisalze wirken der Glyoxylsäure entgegen. Neutralisirt man die Glyoxylsäurelösung mit Kalium statt mit Natrium, so tritt die für die Glyoxylsäure charakteristische Wirkung zeitlich etwas später ein.

Atropin ändert, wie bereits Adler angeführt hat, an der Glyoxylsäurewirkung nichts. Ein durch Muskarin zum diastolischen Stillstand gebrachtes Herz kann durch Glyoxylsäure in systolischen Herzstillstand übergeführt werden.

Zur Blausäure verhält sich die Glyoxylsäure so wie das Antiarin. [Hedbom (35)]. Das durch die Blausäurewirkung in Diastole stillstehende Herz kann durch äussere Application von Glyoxylsäure in Systole übergeführt werden.

Für die Differenzirung der Angriffspunkte von Glyoxylsäure und Digitaliskörper kommen hier lediglich Chloralhydrat und Chinin in Betracht. Von früheren Arbeiten über die Herzwirkung des Chloralhydrats sind die von Boehme (27), Rhode (28), Harnack und Witkowski (29 und 30) und Hedbom (18) anzuführen. Die Untersuchungen der genannten Autoren führten zu dem Schluss, dass die Verlangsamung der Schlagfolge beim Froschherzen durch Chloralhydrat auf einer Schädigung, der Stillstand auf einem Erlöschen der Reizerzeugung beruht. Das Chloralhydrat wirkt also hauptsächlich lähmend auf die automatischen Bewegungscentren. Die Wirkung auf die Muskulatur kommt kaum in Betracht.

Chinin dagegen wirkt nach den Untersuchungen von Santesson (31), Hedbom (18) u. a. vorwiegend direct auf die Muskulatur.

Ausgehend von diesen Erfahrungen einerseits, von dem Verhalten dieser Körper zur Glyoxylsäure und von den von mir beobachteten antagonistischen Erscheinungen anderseits, kommen wir zu dem Schluss, dass am Froschherzen die Glyoxylsäure sowohl direct auf die Musculatur (nur

Digitized by Google

quantitativ bedeutend schwächer als die Digitaliskörper) als auch auf die automatischen Bewegungscentra erregend wirkt.

Es entspricht den Anschauungen über den Angriffspunkt des Chinins, dass seine muskellähmende Wirkung die schwächere muskelerregende der Glyoxylsäure und die Reizwirkung derselben auf die automatischen Bewegungscentren leicht überwindet, und dass auch die muskellähmende Wirkung des Chinins und die muskelerregende des Strophantins einander entgegenwirken.

Die bisher angeführten Versuche am Froschherzen zeigen, dass Glyoxylsäure- und Digitaliskörperwirkung zwar in eine pharmakologische Gruppe gehören, jedoch ihrem Verhalten zu Antagonisten und nach den Verhältnissen der Herzarbeit betrachtet keineswegs als gleichartig angesehen werden können.

Obwohl oben zur Differenzirung der beiden Körper am Warmblüter schon ein Moment, die Blutdrucksteigerung bei Strophantin angeführt wurde, so möchte ich noch eine Thatsache anführen, die den Gegensatz beider Stoffe bekräftigt, nämlich die Wirkung auf die Gefässe. Nach den Untersuchungen von F. Pick (32) zeigt die Messung der Ausflussgeschwindigkeit des Blutes aus den peripheren Gefässen zwar niemals im Anfang, wohl aber auf der Höhe der Digitalisvergiftung eine deutliche gefässverengernde Wirkung.

Dieselben Versuche, bei gleicher Methodik mit Glyoxylsäure durchgeführt, zeigten mir, dass weder im Anfangsstadium noch auf dem Höhepunkt der Vergiftung eine Gefässconstriction besteht.

Hier möchte ich anhangsweise noch auf den functionellen Gegensatz von Strophantin und Chinin zurückkommen. Die Froschversuche lassen einen Antagonismus beider Körper erkennen und legen die Vermuthung nahe, dass dieser sowohl bei der Digitalistherapie als auch bei Digitalisintoxication von Bedeutung sein könnte. Ich habe deshalb die entsprechenden Versuche am Warmblüter durchgeführt und zur Erläuterung derselben einige Kurven hier beigefügt.

Curve VIII auf Tafel XIX zeigt normale Carotispulse eines Kaninchens. Nach intravenöser Injection von 3 mal 0,3 ccm einer 0,05 proc. Strophantinlösung kam es zu Pulsunregelmässigkeiten, vorübergehend auch zu Pulsus alternans. Schliesslich wurden die Pulse bei zunehmender Blutdrucksenkung ganz klein. (Curve IX auf Tafel XIX.) In diesem Momente injicirte ich intravenös 0,5 ccm einer 0,5 proc. Lösung von Chinin. hydrochloricum. Curve X auf Tafel XIX ist die directe Fortsetzung von Curve IX und zeigt die geradezu plötzliche Wiederkehr normaler Pulse nach der Chininjection. Nach Injection von weiteren 0,5 ccm der Chininlösung wurden die Pulse ganz normal. (Curve XI auf Tafel XIX.) Interessant ist die anscheinend paradoxe Blutdrucksteigerung nach Chinin. Bei Multiplen der tödtlichen Dosis brachte Chinin keine Besserung mehr.

III. Besprechung der Ursachen des Pulsus alternans.

Wir haben bisher zwei Körper besprochen, die im Stande sind, theils dauernd, theils vorübergehend Pulsus alternans am Kaninchen und

Digitized by Google

Hund zu erzeugen. Ausserdem lehrt die Literatur, dass noch folgende Agentien Pulsus alternans auslösen können: Veratrin [Hedbom (18)], Natriumhydroxyd [Gross (17)]; ferner Erstickung (Hering), Durchströmung des Herzens mit Gasen [Magnus (15)], Cytolytisches Blut als Ernährungsflüssigkeit [Langendorf (16)], Erhöhung der Frequenz [Hoffmann (11) und Rihl (33)] und ausserdem oft noch die Isolirung des Herzens. Welcher Art die Veränderung sein könnte, die am isolirten Herzen in so vielen Fällen Pulsus alternans bedingt, will ich später noch erwähnen.

Wie lässt sich nun der Pulsus alternans erklären?

Auf Grund früherer Arbeiten Engelmann's, Hoffmann's und Frank's sagt Wenckebach (9): „Pulsus alternans ist die typische Allorhythmie des gestörten Contractionsvermögens". Ist der Herzmuskel in seinem Contractionsvermögen herabgesetzt, so kann z. B. Frequenzänderung ein Alterniren auslösen.

Wenn wir die früher angeführten Fälle von Pulsus alternans genau untersuchen, so finden wir, dass thatsächlich alles dafür spricht, dass es sich um eine Folge von Contractilitätsstörung handelt. Bei den Alternansfällen von Engelmann, Hoffmann und Rihl wurde die Contractilitätsstörung dadurch erzielt, dass der Herzmuskel durch erhöhte Frequenz ermüdete und so in seinem Contractionsvermögen beeinträchtigt wurde. Eine derartige Ermüdung in Folge von Dauercontraction möchte ich auch bei den Stoffen der Digitalisreihe und der ihnen homolog wirkenden annehmen.

Eine Erklärung für die Wirkung des Antiarins und verallgemeinernd für die Körper der Digitalisreihe giebt Straub (34) in seinen interessanten Untersuchungen. Diese Körper veranlassen den Herzmuskel stärkere Contractionen auszuführen. Es kommt zur Verlängerung der refractären Phase und schliesslich zur Verkleinerung der Systolenhöhe. In diesem Stadium sehen wir auch bei den Versuchen Straub's Alternans auftreten. (Siehe die Curven in seiner Arbeit.) Ebenso wirkt nun auch die Glyoxylsäure, ebenso das Veratrin. Wir haben es also hier mit positiv inotrop wirkenden Körpern zu thun, die vielleicht eben durch den stärkeren Reiz schliesslich partielle Ermüdung und damit Herabsetzung der Contractilität herbeiführen.

Man darf annehmen, dass bei der Isolirung des Herzens dasselbe irgend eine Reizung ähnlicher Art erfährt, die noch zu Beginn des Versuches vorübergehend Alternans bewirken kann.

Aus all dem Gesagten würde sich die Vorstellung ergeben, dass der Pulsus alternans die secundäre Folge vorausgehender Contractilitätsänderungen ist, die durch erhöhte Reizung erzielt werden. Um eine Reizung scheint es sich auch meistens bei den in der Literatur angegebenen Alternansfällen zu handeln. Dass die Stoffe der Digitalisgruppe keine directe lähmende Wirkung auf die Herzmusculatur ausüben, beweist wohl genügend der bekannte Schmiedeberg'sche Versuch, der eben zeigt, dass selbst das systolisch stillstehende Herz noch nicht gelähmt ist. Bei Stoffen, welche direct lähmend auf das Herz wirken, ist ein Alterniren der Herzthätigkeit niemals zu beobachten.

Digitized by Google

So führt alles zu der Annahme, dass der Pulsus alternans als Folgeerscheinung der durch vorhergehende Reizung bedingten Contractilitätsstörungen auftritt.

Wenn Gross (l. c.) berichtet, „dass der bei seinen Versuchen auftretende Pulsus alternans bemerkenswerther Weise in manchen Fällen trotz Einwirkung anregender Substanzen, die verstärkend wirken, wie $CaCl_2$, $NaHCO_3$ nicht zum Verschwinden gebracht werden konnte“, so spricht das auch für obige Annahme.

Sprachen schon frühzeitige klinische Erfahrungen dafür, bei bestehendem Pulsus alternans die Verabreichung herzerregender Substanzen, wie die Digitalis zu vermeiden (Traube, l. c.), so konnten die durch das Experiment gewonnenen Erfahrungen diese Forderung nur stützen. Ist der Pulsus alternans thatsächlich eine Folge andauernder Reizung, so wäre er möglicherweise durch lähmende Agentien zu beheben. Nach meinen Erfahrungen am Frosch, welche zeigten, dass Glyoxylsäure-Strophantin einerseits, Chloralhydrat-Chinin anderseits Antagonisten sind, war dies auch für den Warmblüter wahrscheinlich.

Thatsächlich gelang es an chloralisirten Kaninchen auch bei Anwendung der dreifachen sonst wirksamen Dosen von Glyoxylsäure nicht, Pulsus alternans zu erzeugen. Dabei zeigte sich auch, dass eine bedeutend grössere Dosis erforderlich war, als beim nicht chloralisirten Thiere, um schädigende Wirkungen zu erzwingen. Bestehender Pulsus alternans ist durch intravenöse Injection von Chloralhydrat ebenfalls zu beseitigen.

Für die antagonistische Wirkung des Chinins spricht schon eine Erfahrung, die Hedbom (l. c.) mittheilt. Dieser fand, dass die am isolirten Herzen auftretenden Unregelmässigkeiten des Herzschlags zuweilen unter dem Einfluss des Chinins regularisirt wurden, und zwar schwanden nach der ersten Zuleitung von Chininblut die Alternirung, nach der zweiten die Gruppen. —

Am Kaninchen sieht man nach intravenöser Injection von Chinin. hydrochl. den durch Glyoxylsäure erzeugten Pulsus alternans thatsächlich schwinden. Dagegen kam es auch bei Kaninchen, denen zuerst Chinin und dann Glyoxylsäure injicirt wurde, zu alternirenden Pulsationen, wenn auch nicht mit der Constanz und von solch langer Dauer wie am normalen Thier. —

Aus vorstehenden Untersuchungen ergeben sich nun folgende Resultate:

Die Fähigkeit, Pulsus alternans auszulösen, ist keine, den Stoffen der Digitalisreihe allein zukommende Eigenschaft, sondern es kann diese Pulsform ebenso und constanter durch Glyoxylsäure, erzielt werden.

Der Pulsus alternans erscheint als eine Folgeerscheinung von Contractilitätsstörungen, die durch vorausgehende übermässige Erregung bedingt sind.

Unabhängig von allen Anschauungen über die letzte Ursache des Pulsus alternans stützen meine Erfahrungen die bereits angeführte Warnung vor Darreichung von Digitalispräparaten bei bestehendem Pulsus

Digitized by Google

alternans; es räth vielmehr diese Untersuchung zur Behandlung desselben mit Chinin und Chloralhydrat.

Ausserdem regen die vorstehenden Versuche dazu an, bei bestehender Intoxication mit Stoffen der Digitalisreihe, insbesonders bei Erscheinungen cumulativer Wirkung derselben und auf der Höhe der Vergiftung Chinin als Antagonisten zu verwenden.

Literatur.

1. Adler, Wirkung der Glyoxylsäure auf den Thierkörper. Archiv f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. XII. S. 56.
2. Traube, Ein Fall von Pulsus bigeminus etc. Berliner klin. Wochenschr. 1872. No. 16. S. 185.
3. Riegl, Zur Lehre von der arhythmischen Herzthätigkeit. Archiv f. klinische Medicin. Bd. 18. 1876.
4. Fraentzl, Pulsus alternans bei einem grossen, im Verlauf eines acuten Gelenkrheumatismus entstandenen pericardialen Exsudat. Charité-Annalen. Berlin 1874.
5. Schreiber, Ueber den Pulsus alternans. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakologie. Bd. 7. 1877.
6. H. E. Hering, Ueber den Pulsus pseudoalternans. Prager med. Wochenschr. Bd. 27. 1902.
7. H. E. Hering, Die Unregelmässigkeiten des Herzens. Aus den Verhandlungen des 23. Congresses f. innere Medicin in Wiesbaden 1906.
8. Rihl, Analyse von fünf Fallen von Ueberleitungsstörungen. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. Bd. II. S. 83 ff.
9. Wenckebach, Die Arhythmie als Ausdruck bestimmter Functionsstörungen des Herzens. Leipzig 1903. S. 102 ff.
10. Muskens, An paralysis of the action of the vagus nerve on the heart. Americ. Journal of Physiology. 1898. Vol. I. No. IV. Cit. nach Wenckebach.
11. Hoffmann, Ueber die Aenderung des Contractionsablaufes am Ventrikel und Vorhof des Froschherzens bei Frequenzänderung und im hypodynamen Zustand. Pflüger's Archiv. Bd. 84. 1901.
12. Engelman, Die Unabhängigkeit der inotropen Nervenwirkung von der Leitungsfähigkeit des Herzens für motorische Reize. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Physiolog. Abth. 1902.
13. Frank, Die Wirkung der Digitalis auf das Herz. Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie in München. II. 1897.
14. C. L. Rünke, De werking van Antiarine of het hart. Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde. 1902. Deel II. Cit. nach Wenckebach.
15. R. Magnus, Die Thätigkeit des überlebenden Säugethierherzens bei Durchströmung mit Gasen. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 47. 1901.
16. Langendorf, Die angebliche Unfähigkeit des lackfarbenen Blutes, den Herzmuskel zu ernähren. Pflüger's Archiv. Bd. 93. 1903.
17. Gross, Die Bedeutung der Salze der Ringer'schen Lösung für das isolirte Säugethierherz. Archiv f. die ges. Physiol. Bd. 99. S. 274.
18. Hedbom, Ueber die Einwirkung verschiedener Substanzen auf das Säugethierherz. Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. VIII u. IX. 1898—99.
19. Braun und Mager, Die Digitaliswirkung auf das isolirte Säugethierherz. Sitzungsberichte der k. k. Acad. der Wissenschaften in Wien. Bd. CVIII. 1899.
20. Gottlieb, Herzmittel und Vasomotorenmittel. Verhandlungen des XIX. Congresses in Berlin 1896.

Digitized by Google

21. Götlin, Ueber die Bedingungen für die Activität des überlebenden Froschherzens. Skandin. Archiv f. Physiol. Bd. XII. 1902.
22. Dreser, Ueber Herzarbeit. Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmakol. Bd. 24. S. 221.
23. Boehm, Untersuchungen über die physiologische Wirkung des Digitoxin und des Digitalin. Pflüger's Archiv. Bd. 5. S. 53.
24. Hedbom, Beiträge zur Kenntniss der Wirkung des Antiarins. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVIII. S. 45.
25. Schmiedeberg, Grundriss der Pharmakologie. 5. Auflage. S. 276.
26. Williams, Ueber die Ursachen der Blutdrucksteigerung bei der Digitalinwirkung. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XIII. S. 1.
27. Boehme, Wirkung des Kamphers auf das Chloralherz. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. LII.
28. Rhode, Wirkung des Chloralhydrats auf das Herz. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmahol. Bd. LIV. S. 121.
29. Harnack und Witkowski, Ueber die Beeinflussung der automatischen Froschherzcentren durch einige Substanzen der Chloralgruppe. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XI. S. 1.
30. Harnack, Die Wirkung gewisser Herzgifte im Lichte der myogenen Theorie der Herzfunction. Archiv f. Physiologie. S. 415. 1904.
31. Santesson, Wirkung des Chinins auf das Froschherz. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXII. S. 324.
32. Friedel Pick, Ueber Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefässweite ändernde Mittel. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLII. S. 399.
33. Rihl, Experimentelle Analyse des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des Säugethierherzens. Zeitschrift f. experim. Pathologie u. Therapie. 1. Heft. 1904.
34. Straub, Ueber die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen suspendirten Froschherzen. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLV.
35. Hedbom, Beiträge zur Kenntniss der Wirkung des Antiarins. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLV.

Digitized by Google

XLIII.

Aus der Tübinger medicinischen Klinik.

Tachographische Untersuchungen über die Wirkungsweise kohlensäurehaltiger Soolbäder.

Von

Boris Liwschitz (Bobruisk, Russland).

(Hierzu Tafel XX.)

Nachdem der günstige Einfluss kohlensäurehaltiger Salzbäder auf gewisse Erkrankungen des Herzens empirisch festgestellt war, begannen ausgedehnte Controversen über die Art und Weise, in welcher dieser Heilfactor auf den Kreislauf einwirkt. Da die ersten Blutdruckuntersuchungen ein Absinken des Druckes im Nauheimer Bad zu erweisen schienen, so glaubte man zunächst, der therapeutische Effect werde durch eine Schonung des Herzens bedingt. Zahlreiche spätere Untersuchungen aber zeigten, dass im kühlen kohlensäurehaltigen Salzbad wenigstens bei normalen Kreislaufverhältnissen der systolische Blutdruck ansteigt, dass also die im Kreislauf thatsächlich geleistete Arbeit grösser ist, als unter gewöhnlichen Verhältnissen. Die Theorie der Schonung musste mithin der einer Uebung des Herzens durch die Bäder weichen. Zahlreiche Untersucher beschäftigten sich dann weiterhin mit dieser Frage und es erwuchs bald eine ausgedehnte Litteratur, die bis zum Jahre 1902 in einer Arbeit O. Müller's[1]) zusammengestellt ist. Diese Arbeit brachte zum ersten Male systematisch durchgeführte Untersuchungsreihen bei gesunden Menschen in kohlensäurehaltigen und einfachen Wasserbädern der verschiedensten Temperaturen. Sie ergab das auf den ersten Blick überraschende Resultat, dass der Ablauf des systolischen Blutdruckes im kohlensäurehaltigen Salzbad und Wasserbad gleicher Temperatur ein sehr ähnlicher, ja beinahe ein gleicher ist, während die Pulsfrequenz sich verschieden gestaltet.

Aus dieser Thatsache darf selbstverständlich nicht etwa der Schluss gezogen werden, dass die Beeinflussung des Kreislaufes durch kohlensäurehaltige und Wasserbäder gleicher Temperatur in allen Stücken eine völlig gleiche sei. O. Müller schreibt bereits selbst: „Die nur ge-

---

1) Otfried Müller, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 74.

Digitized by Google

ringen Abweichungen der Blutdruckcurven bei CO_2-Bädern von denen bei gleichtemperirten Süsswasserbädern dürfen aber nicht dazu verleiten, den Werth des CO_2-Bades für die Modification der Herzarbeit in Abrede zu stellen, denn mit den Veränderungen der Schlagfrequenz wird auch bei gleichem Blutdruck die Arbeitsleistung des einzelnen Herzschlages geändert. Jedenfalls aber sind die vorliegenden Curven ein Fingerzeig dafür, dass bei der Abstufung der CO_2-Bäder ein grosses Gewicht auf die Temperatur zu legen ist."

Die Thatsache eines annähernd gleichartigen Verlaufes des systolischen Blutdruckes in kohlensäurehaltigen und Wasserbädern gleicher Temperatur ist dann später von Strassburger[1]) bestätigt worden. Da nun aber Strassburger nicht nur den systolischen, sondern auch den diastolischen Blutdruck mass, so glaubte er, in die Einzelheiten der durch kohlensäurehaltige Salzbäder gesetzten Kreislaufveränderungen besser und tiefer eindringen zu können. Bekanntlich hatte derselbe Autor[2]) schon vor einigen Jahren die neugewonnene Kenntniss der Pulsamplitude und deren Relation mit dem systolischen Blutdruck dazu benutzt, um eine Trennung der beiden Hauptfactoren des systolischen Druckes, des Gefässwiderstandes einerseits und der Herzthätigkeit andererseits, auch am intacten Kreislauf zu ermöglichen. Diese Methode wandte er jetzt an, um festzustellen, in welcher Weise Herz- und Gefässwirkung im Kohlensäurebad und im Wasserbad gleicher Temperatur von einander verschieden seien. Er kam dabei zu dem Schluss, dass „die kohlensäurehaltigen Soolbäder das Herz während des Bades unter Vermehrung des Schlagvolumens zu grösserer Arbeit anregen", während die Gefässe sich erweitern und so ein Hinderniss für das Herz beseitigt wird.

Nun ist aber die von Strassburger angewandte Methode vielfach Gegenstand der Kritik gewesen, und es hat nicht an Stimmen gefehlt, welche die aus ihr gezogenen Schlüsse nicht anerkennen wollten. Es braucht hier nur an die Arbeit Sahlis'[3]) über das absolute Sphygmogramm erinnert zu werden, welche den Hauptpunkt vieler später folgenden kritischen Erörterungen vorwegnimmt. Demgemäss mag es berechtigt erscheinen, wenn die Kreislaufwirkung der kohlensäurehaltigen Soolbäder auch noch mit anderen, weniger umstrittenen und erprobteren Methoden studirt wird. Bezüglich der Veränderungen der Herzthätigkeit ist hier am leichtesten und sichersten Aufschluss zu erlangen durch das v. Kries'sche Flammentachogramm. Ich habe deshalb auf Veranlassung und unter dauernder persönlicher Anleitung von Herrn Dr. O. Müller im Laboratorium der Tübinger Klinik bei einer grossen Anzahl gesunder Menschen Flammentachogramme in kohlensäurehaltigen und Wasserbädern gleicher Temperatur aufgenommen, über die im Folgenden berichtet werden soll.

Bezüglich der Berechtigung der Methode zur Beurtheilung eintretender Veränderungen des Schlagvolumens mag unter gleichzeitiger

1) Strassburger, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 82.
2) Strassburger, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54.
3) Sahli, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 81.

Digitized by Google

Berücksichtigung der Erörterungen von Tigerstedt[1]) und von v. Frey[2]) besonders auf folgende aus jüngster Zeit stammenden Ausführungen von Fr. Kraus[3]) hingewiesen sein. Kraus schreibt: „Ich selbst bin schon früher der Frage nach der Relation zwischen Herzenergie und Gefässwiderstand mittelst eines, wie ich glaube, einwandfreien und einfachen Versuchsverfahrens näher getreten. Ich messe gleichzeitig den Blutdruck und die Geschwindigkeit des Blutstromes, beziehungsweise die durch jeden Herzschlag erfolgende Vermehrung desselben mittelst der in der Klinik viel zu wenig gewürdigten v. Kries'schen Flammentachographie. Für unsere klinischen Aufgaben kann man sich hierbei, wie ich wenigstens glaube, an gewisse einfache Annahmen von Marey halten. Unter der Voraussetzung, dass alle Abweichungen der Circulation auf veränderte Triebkraft des Herzens oder auf abnorme Widerstände in den kleinen Arterien hinweisen, können wir das Gesetz, welches das Verhältnis zwischen Gefässspannung und Stromgeschwindigkeit regelt, in folgender Weise formuliren: Alles, was die Leistung des Herzens wachsen macht oder vermindert, bewirkt eine gleichsinnige Schwankung des Blutdruckes und der Stromgeschwindigkeit. Was den Widerstand in den Arterien steigert oder herabsetzt, variirt ceteris paribus Arterienspannung und Blutgeschwindigkeit in entgegengesetzter Weise. Wenn aber der Blutdruck infolge von Vermehrung der peripheren Widerstände erhöht ist, nimmt die Geschwindigkeit der Strömung ab; ist jedoch das Wachsen des Druckes durch erhöhte Leistung des Herzens hervorgerufen, steigert sich die Stromgeschwindigkeit. Nachdem ich den v. Kries'schen Tachographen längere Zeit practisch erprobt, erkannte ich auch die Eignung seiner Aufzeichnungen uns Aufschluss zu gewähren über das Verhalten des Schlagvolumens gegenüber dem Tonus der peripheren Gefässe".

Da nun die Blutdruckverhältnisse bei kohlensäurehaltigen Salzbädern wohl bekannt sind und sich auch bei jeder neuen Untersuchungsreihe leicht von Neuem wieder feststellen lassen, so kann man im Hinblick auf die Kraus'schen Ausführungen aus der wechselnden Ordinatenhöhe des Flammentachogrammes directe Schlüsse auf etwaige Veränderungen des Schlagvolumens ziehen. In der That ist von klinischer Seite mit der eleganten und nicht besonders schwer zu handhabenden Methode überraschend wenig gearbeitet worden. Sieht man von den Kraus'schen Studien ab, so bleiben nur einige wenige Arbeiten aus der v. Brunsschen[4]) und der Sahli'schen Klinik[5]) u. [6]) und eine neuere Arbeit von D. Gerhardt[7]) übrig.

Bezüglich der Technik des tachographischen Verfahrens habe ich

---

1) Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes. Leipzig 1893.
2) v. Frey, Die Untersuchung des Pulses. Berlin 1892.
3) Kraus, Deutsche med. Wochenschrift 1905, No. 1.
4) Holz, Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. 7. Heft 1.
5) Albert Ruedi, Inaug.-Dissertation. Bern 1895.
6) Ettore Balli, Inaug.-Dissertation. Bern 1896.
7) D. Gerhardt, Rindfleisch-Festschrift. Leipzig 1907.

Digitized by Google

mich in jeder Hinsicht an die Vorschriften von v. Kries[1—4]) gehalten, und verweise daher bezüglich der Einrichtung des Brenners und der Aufnahmetrommel, sowie auch des plethysmographischen Aermels auf dessen Ausführungen. Bemerkt sei nur, dass ich zwecks völliger Gleichmässigkeit der Flammenhöhe das Gas nicht direct aus der Leitung entnahm, sondern aus einem besonders construirten Gasometer. So war ein völlig constanter Gasdruck von 2,5 mm Hg. unter allen Umständen und dauernd gewährleistet und die von der Gaszufuhr abhängige Flammenhöhe blieb sich deshalb stets gleich, was durch vergleichende Messungen vor und nach dem Versuch erwiesen werden konnte.

Will man nun mittelst des Tachographen den Einfluss von Bädern studiren, so ergeben sich zunächst gewisse Schwierigkeiten. Die Methodik erfordert eine absolut ruhige Lage der Versuchsperson, während das Einsteigen ins Bad eine Bewegung verlangt. Ich bin dieser Schwierigkeit nach dem Vorgange O. Müller's in folgender Weise aus dem Wege gegangen: Die Versuchsperson sass in einem gut geheizten Zimmer (die Lufttemperatur betrug stets 30° C.) unbekleidet in der Badewanne. Der rechte Arm befand sich im Plethysmographen-Gefäss, das von einem ausserhalb der Wanne stehenden Stativ in Schulterhöhe der Versuchsperson oberhalb des Spiegels des später einfliessenden Wassers fest und unverrückbar fixirt wurde. So brauchte die in der Wanne sitzende Versuchsperson ihren Arm nur in durchaus bequemer Weise horizontal nach vorn auszustrecken und im Plethysmographen aufzustützen. Von dem in Höhe des oberen Wannenrandes vor der Versuchsperson fixirten Plethysmographen-Gefäss ging nun ein etwa 30 cm langes, 1 cm weites Bleirohr zum Gasbrenner, der auf einem Tisch in gleicher Höhe unmittelbar neben der Wanne aufgestellt war.

Sass die Versuchsperson in der geschilderten Weise ruhig bei der hohen Lufttemperatur in der Wanne, so konnte man längere Zeit hindurch an der Flamme völlig gleichmässige Strompulse beobachten und event. photographiren. Liess man nunmehr aus einer schleusenartigen Vorrichtung ein vorher bereitetes Bad bestimmter Temperatur in die Wanne einfliessen, so dass sich diese in knapp einer halben Minute ohne nennenswerthe Strudelbildung füllte, so konnte man den Einfluss des Bades auf das Flammentachogramm auch im allerersten Beginn beobachten. Es wurden auf diese Weise Verhältnisse hergestellt, die denen beim Einsteigen in ein Vollbad mindestens sehr ähnlich sind. Bis ein Mensch in ein Bad hineinsteigt und darin zur Ruhe kommt, vergeht auch etwa eine halbe Minute. Das Wasser, das seine Körperoberfläche umspült, ist dabei ebenfalls in Bewegung. Der Hauptunterschied der Versuchsanordnung gegenüber den natürlichen Verhältnissen liegt wohl in dem Fortfall jeglicher Bewegung der Versuchsperson. Da es sich bei diesen Bewegungen aber um äusserst geringe Kraftaufwendungen handelt, so wird ihr Ausfall das natürliche Bild nicht allzusehr entstellen.

1) v. Kries, Du Bois' Archiv. 1878.
2) Derselbe, Festschrift der Freiburger Naturforschenden Gesellschaft. 1883.
3) Derselbe, Du Bois' Archiv. 1887.
4) Derselbe, Berliner klin. Wochenschrift. 1887.

Digitized by Google

Die kohlensäurehaltigen Salzbäder wurden durch Zusatz von 1 kg Natrium bicarbonicum und $1^1/_4$ kg roher Salzsäure, sowie von 5 kg Nauheimer Salz hergestellt. Bei einem Vollbad von 250 Litern kann man damit eine den stärkeren Nauheimer Bädern sehr nahestehende Concentration des CO_2- und Salzgehaltes erzielen [vergl. die Angaben von Matthes[1]) und Strassburger[2])]. Um nun den Kohlensäure- und Salzgehalt des Bades gleich von Anbeginn ab wirken zu lassen, um nicht genöthigt zu sein, die Kohlensäure erst nach dem Einfliessen des Wassers im Bade zu entwickeln, wurde folgendes Verfahren benutzt: Das zur Bereitung des voll wirksamen kohlensäurehaltigen Salzbades erforderliche Natrium bicarbonicum, sowie die entsprechende Menge Nauheimer Salz wurden am Boden der trockenen Wanne, neben der Versuchsperson, in dünner Schicht ausgebreitet. Die Salzsäure wurde in dem Bassin vertheilt, aus dem das entsprechend temperirte Bad durch die zuvor erwähnte schleusenartige Vorrichtung im gewünschten Moment in die Wanne einfloss, um die Versuchsperson binnen einer halben Minute bis zur Brust zu bedecken. Mit dem Moment des Einfliessens des salzsäurehaltigen Wassers in die mit Natrium bicarbonicum und Nauheimer Salz beschickte Wanne begann eine intensive Kohlensäureentwickelung, die nachhaltig genug war, um den Körper der Versuchsperson auch noch nach Ablauf von 20 Minuten dicht mit Gasbläschen besetzt erscheinen zu lassen. In allen Fällen trat auch die durch das kohlensäurehaltige Salzbad veranlasste, so äusserst charakteristische Röthung der Haut an den untergetauchten Körperpartien auf. Der Ablauf des systolischen Blutdruckes und der Pulsfrequenz gestaltete sich, wie in einigen Controlversuchen festgestellt wurde, in der typischen von O. Müller und Strassburger beschriebenen Weise. Es waren mithin alle Kriterien dafür gegeben, dass die applicirten kohlensäurehaltigen Salzbäder das leisteten, was man nach den bisherigen Erfahrungen erwarten durfte, und dass sie der Wirkung der natürlichen Nauheimer Bäder sehr nahe kamen.

Was nun die Versuche selbst betrifft, so sind an vier verschiedenen, gesunden jungen Männern im Alter von 18 bis 27 Jahren im Ganzen 92 Bäder der verschiedensten Temperaturen applicirt worden. Im Allgemeinen wurde um die gleiche Zeit (4 Uhr Nachmittags) an zwei auf einanderfolgenden Tagen bei der gleichen Versuchsperson je ein Wasserbad und ein kohlensäurehaltiges Salzbad der gleichen Temperatur verabreicht. Da die Aufnahmetrommel des Tachographen nicht so umfänglich ist, dass man den ganzen Verlauf eines 20—25 Minuten andauernden Bades photographisch registriren könnte, so wurde zunächst immer ein Normaltachogramm bei der in der trockenen Wanne sitzenden Versuchsperson aufgenommen, das 10—15 Pulsschläge umfasste. Weiter wurden dann während des Einlaufens des Wassers, sowie nach einer Dauer des Bades von 5, 10, 15, 20 und 25 Minuten Stichproben entnommen, die ebenfalls gewöhnlich etwa 10—15 Pulsschläge zur Darstellung brachten.

---

1) Matthes, Lehrbuch der klinischen Hydrotherapie. Jena 1903.
2) Strassburger, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. LXXXII.

Digitized by Google

Süsswasserbäder.

Im einzelnen ergaben sich folgende Verhältnisse: Bei Süsswasserbädern unterhalb des Indifferenzpunktes zeigt der systolische Gipfel des Tachogrammes, der sog. Hauptschlag eine mit sinkender Temperatur zunehmende Neigung zur Verkleinerung. Bei Bädern dicht unterhalb des Indifferenzpunktes ist diese Neigung noch kaum erkennbar, bei Temperaturen von 24 Grad Celsius macht sie sich in einer nach 20 Minuten Badedauer eintretenden Verkleinerung der Flamme um 3—5 mm geltend. Gleichzeitig mit dieser Verkleinerung des Hauptschlages geht eine relative Vergrösserung des sog. Nebenschlages einher, so dass sich die Spitzen der systolischen und der dikroten Erhebungen in verticaler Richtung einander nähern. Häufig treten auch vor und nach der dikroten Erhebung noch Spitzen im Tachogramm auf, die vorher nicht sichtbar waren, sog. Zwischen- und Nachschläge. Es wird also unter dem Einfluss des kühlen Süsswasserbades der Ablauf der Stromgeschwindigkeit während eines Pulsschlages in den Armgefässen ein langsamerer, während die reflectirten Wellen im Pulsbild deutlicher und stärker hervortreten. Das entspricht durchaus den Angaben von Balli[1]), der ähnliche Verhältnisse bei localer Abkühlung des Armes und in zwei Fällen auch bei Süsswasservollbädern beobachtete.

Bei Bädern oberhalb des Indifferenzpunktes zeigt im Gegensatz dazu der Hauptschlag die Neigung zur Vergrösserung. Bei Bädern dicht oberhalb des Indifferenzpunktes ist diese Vergrösserung der Flamme noch sehr geringfügig. Bei einem Bade von 38 Grad Celsius betrug sie nach 20 Minuten 6 mm. Gleichzeitig mit der Erhöhung des Hauptschlages tritt eine Erniedrigung des Nebenschlages auf, Zwischen- und Nachschlag verschwinden völlig, wenn sie vorher sichtbar waren. Die reflectirten Wellen treten also bei warmen Bädern im Pulsbilde stark zurück, der Puls kann zuletzt fast monokrot erscheinen. Auch das stimmt mit den Angaben Balli's überein.

Wenn ich mithin bezüglich der objectiven tachographischen Befunde bei kalten und warmen Süsswasserbädern zu sehr ähnlichen Resultaten gelange, wie Balli im Jahre 1896, so glaube ich im Hinblick auf die inzwischen neugewonnenen Kenntnisse bezüglich des Kreislaufes und seiner Beeinflussung durch kalte und warme Bäder in den sich ergebenden Schlussfolgerungen weitergehen zu können, als das zu jener Zeit möglich war. Balli schreibt über seine bei kalten und warmen Vollbädern aufgenommenen beiden Tachogramme: „Es war mir nicht möglich, diese äusserst complicirte Wirkung in ihrem Einfluss auf das Tachogramm in ihre einzelnen Antheile zu zerlegen, und ich begnüge mich mit der objectiven Darstellung der typischen Veränderungen". Inzwischen ist nun im Jahre 1902 durch O. Müller[2]) zusammenfassend gezeigt worden, dass alle Bäder unterhalb des Indifferenzpunktes den Blutdruck steigern, und dass diese Drucksteigerung eine um so grössere ist, je kühler die Bäder sind. Nimmt man hierzu die Thatsache, dass

1) Ettore Balli, Inaug.-Diss. Bern 1896.

2) O. Müller, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 74.

Digitized by Google

kühle Bäder im Allgemeinen die Neigung haben, die Stromgeschwindigkeit während eines Pulsschlages herabzusetzen und zwar um so mehr, je niedriger die Temperatur ist, so wird man an der Hand der von Kraus wieder hervorgehobenen Marey'schen Erwägungen zu ganz bestimmten Schlüssen gelangen. Kraus schreibt: „Wenn aber der Blutdruck in Folge von Vermehrung der peripheren Widerstände erhöht ist, nimmt die Geschwindigkeit der Strömung ab.“ Danach müsste bei kalten Bädern die Blutdrucksteigerung im Wesentlichen durch eine Vermehrung der peripheren Widerstände bedingt sein. Dass dem thatsächlich so ist, ergiebt sich aus weiteren Untersuchungen O. Müller's[1]), der durch den Plethysmographen zeigen konnte, dass Kaltreize jeder Art stets eine beträchtliche Contraction der arteriellen Blutbahnen in Arm und Bein, sowie auch an den äusseren Bedeckungen des Kopfes, d. h. höchst wahrscheinlich im ganzen peripheren Gefässgebiet zur Folge haben. Es ergiebt sich also aus dem Zusammenwirken aller dieser Untersuchungsmethoden, dass die Annahmen Marey's durchaus berechtigte sind, und dass man in der That die Schlüsse ziehen darf, zu denen Kraus in seinen oben citirten Ausführungen kommt.

Bäder unterhalb des Indifferenzpunktes bewirken mithin eine Blutdrucksteigerung, die im Wesentlichen durch Gefässcontraction hervorgerufen ist, während das Schlagvolum offenbar nicht nennenswerth verändert wird. Ob das Schlagvolumen bei kühlen Bädern wirklich garnicht verändert ist, muss aus folgender Ueberlegung heraus fraglich erscheinen, die auch Balli schon zu denken gegeben hat, und die bei dem heutigen Stand der Kenntnisse noch mehr in's Gewicht fällt. Die Verringerung der Stromgeschwindigkeit während des einzelnen Pulsschlages, d. h. also die Abnahme der systolischen Flammenhöhe, steht in keinem Verhältniss zu der Ausgiebigkeit der Gefässcontraction, wie sie unter dem Einfluss von Kaltreizen beobachtet wird. Man müsste im Hinblick auf die bei kalten Bädern sehr ausgiebige Gefässcontraction eine beträchtlichere Abnahme der Flammenhöhe erwarten, wenn man ein Gleichbleiben des Schlagvolumens annehmen wollte. Dieses Missverhältniss zwischen Ausgiebigkeit der Gefässcontraction und Abnahme der Flammenhöhe lässt mithin den Schluss zu, dass das Schlagvolumen des Herzens unter dem Einfluss des kalten Bades eher etwas zunimmt, jedenfalls aber nicht völlig gleichbleibt oder abnimmt. Es scheint, als ob das Herz im kalten Bade nicht nur langsamer, sondern auch etwas ausgiebiger schöpfte, als vorher. Gross wird aber diese Zunahme des Schlagvolumens voraussichtlich nicht sein. Strassburger[2]), der sich auf Grund der Messung des diastolischen Druckes und der Berechnung des Pulsdruckes und des Blutdruckquotienten mit dieser Frage ebenfalls beschäftigt hat, kommt zu folgenden Resultaten: „Es soll nicht gesagt sein, dass die Herzarbeit (für den einzelnen Schlag) im kalten Bade ganz unverändert bleibt. Man kann auf einigen Curven finden, dass gegen Schluss des Bades und nach diesem die Arbeit bisweilen, wenn

1) O. Müller, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 84.
2) Strassburger, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 82.

Digitized by Google

auch nicht in beträchtlichem Maasse, vermehrt ist, manchmal ist sie jedoch auch etwas verringert.“ In grossen Zügen stimmen also in diesem Falle die Resultate der vereinigten Tachographie, Plethysmographie und Blutdruckmessung mit den Schlüssen überein, die Strassburger aus der Berechnung seines Blutdruckquotienten gezogen hat.

Gehe ich nun zu den Schlüssen über, die sich aus den vereinigten Resultaten der Plethysmographie, Tachographie und Blutdruckmessung bezüglich der durch Bäder oberhalb des Indifferenzpunktes gesetzten Circulationsveränderungen ziehen lassen, so ist Folgendes zu bemerken. Bäder dicht oberhalb des Indifferenzpunktes bis hinauf zu 39 bis 40 ° haben im allgemeinen, wie von O. Müller gezeigt und von Strassburger bestätigt ist, die Tendenz den systolischen Blutdruck herabzusetzen. Die Stromgeschwindigkeit während eines Pulsschlages nimmt dabei beträchtlich zu, der systolische Gipfel des Tachogrammes wird höher. Gemäss den Marey'schen Ausführungen müsste man mithin annehmen, dass die Gefässe sich in diesem Falle beträchtlich erweitern. Das ist auch in der That, wie von O. Müller wiederum plethysmographisch nachgewiesen wurde, bei allen die Körperoberfläche treffenden Warmreizen in der ganzen Peripherie der Fall. Auch hier finden mithin die Schlüsse, die aus der Marey'schen Lehre gezogen werden können, ihre experimentelle Bestätigung. Ob nun die Erhöhung der Stromgeschwindigkeit während eines einzelnen Pulsschlages durch die im warmen Bade auftretende Gefässerweiterung ausreichend erklärt ist, oder ob hier noch eine Vermehrung des Schlagvolumens eine Rolle spielt, mag dahin gestellt bleiben. Im allgemeinen scheint hier die Ausgiebigkeit der Gefässerweiterung mit dem Zuwachs der Flammenhöhe in befriedigendem Einklang zu stehen. Dagegen müssen die bei heissen Bädern jenseits von 40 ° C. zu beobachtenden excessiven Steigerungen der Flammenhöhe, die auftreten, ohne dass der Plethysmograph eine viel stärkere Gefässerweiterung anzeigt, wie bei warmen Bädern unter 40 °, entschieden im Sinne einer starken Zunahme des Schlagvolumens gedeutet werden. Auch diese Resultate stimmen wieder im wesentlichen mit den Schlüssen, die Strassburger aus der Ableitung des Blutdruckquotienten gezogen hat. Bei warmen Bädern bis zu 40 ° sah er keine deutliche, bei heissen Bädern über 40 ° aber eine sehr beträchtliche Steigerung der Schlagvolumina auftreten.

Kohlensäurehaltige Salzbäder.

Wenn ich jetzt zur Besprechung meiner Resultate bei kohlensäurehaltigen Salzbädern übergehe, so möchte ich vorausschicken, dass diese nur in Temperaturen von 34 bis 24 ° C. verabreicht wurden. Es handelte sich mithin nur um kühle Kohlensäurebäder, wie sie für therapeutische Zwecke ausschliesslich in Betracht kommen. Die Dauer der Bäder war auf 25 Minuten bemessen. Diese kühlen Nauheimer Bäder hatten nun in auffallendem Gegensatz zu den bei den gleichen Versuchspersonen applicirten gleichtemperirten Süsswasserbädern, in 84 pCt. der Versuche eine deutliche Steigerung der Flammenhöhe zur Folge; in 16 pCt. der Fälle blieb die Flammenhöhe unverändert; ein deutliches Absinken der

Digitized by Google

Pulsflamme, wie im kalten Süsswasserbad, wurde niemals beobachtet. Während nun die Steigerung des Hauptschlages im Tachogramm bei kohlensäurehaltigen Salzbädern in Contrast steht mit der Erniedrigung desselben bei Süsswasserbädern gleicher Temperatur, wird der Nebenschlag und event. auch die Zwischen- und Nachschläge der Flammencurve durch das Nauheimer Bad ebenso, ja sogar noch mehr verstärkt und erhöht, wie das beim einfachen Wasserbad der Fall ist. Es findet sich also in den bei Nauheimer Bädern erhaltenen Tachogrammen eine Mischung der Resultate, die wie bei warmen und kalten Süsswasserbädern zu sehen gewohnt sind. Die Steigerung des Hauptschlages erinnert an die Einwirkung der warmen resp. heissen, die Steigerung der Nebenschläge an die der kalten Wasserbäder. Am ausgesprochensten finden sich diese Verhältnisse bei kohlensäurehaltigen Salzbädern von 29 bis 30 ° C. Sind die Bäder wesentlich kühler (bis zu 24 ° C.), so tritt der Zuwachs der systolischen Flammenhöhe nicht mehr so deutlich in Erscheinung, während die Nebenschläge immer grösser werden.

Die beiden Bilder illustriren die geschilderten Verhältnisse für 2 Bäder von 29 ° C. Bild 1 zeigt in Abtheilung a zunächst das Normaltachogramm der bei hoher Lufttemperatur ruhig in der Wanne sitzenden Versuchsperson. Der Hauptschlag schwankt in seiner Höhe mit den Respirationen zwischen 22 und 23,5 mm. Die Nebenschläge treten nicht deutlich hervor. An der durch den Pfeil bezeichneten Stelle beginnt das Süsswasserbad einzufliessen. Sofort werden die Hauptschläge etwas niedriger; sie schwanken in der ersten Zeit des Bades in ihrer Höhe zwischen 18 und 20 mm. Gegen Ende des Bildes werden auch die Nebenschläge etwas deutlicher und höher. In Abtheilung b ist der Effect des Bades nach 10 Minuten wiedergegeben. Die Hauptschläge haben jetzt eine Höhe von 21 bis 22,5 mm, die Nebenschläge sind deutlicher und höher geworden. Abtheilung c zeigt dann endlich den Einfluss des Bades nach 25 Minuten. Die Hauptschläge sind 22 bis 23 mm hoch, also fast so ausgiebig, wie vor dem Bade. Die Nebenschläge dagegen, die vor dem Bade eine durchschnittliche Höhe von 13 bis 14 mm hatten, erreichen jetzt eine solche von 14 bis 16 mm. Es ist oben bereits erwähnt, dass Bäder dicht unterhalb des Indifferenzpunktes wie das hier vorliegende keine so ausgesprochene Erniedrigung der systolischen Flammenhöhe hervorrufen, als Bäder von etwa 20 bis 24 ° C. Da es sich hier um einen Vergleich der Süsswasserbäder mit kohlensäurehaltigen Salzbädern handelt, so konnten zur Reproduction selbstverständlich Tachogramme von sehr kalten Süsswasserbädern nicht herangezogen werden, sondern man musste mittlere Temperaturen wählen, wie sie den zu therapeutischen Zwecken angewandten Nauheimer Bädern zukommen.

Bild 2 zeigt dann in Abtheilung a zunächst wieder das Normaltachogramm des gleichen gesunden Mannes bei ruhiger Lage in der Wanne. Der Hauptschlag schwankt in seiner Höhe mit den Respirationen von 19,5 bis 21 mm. Die Nebenschläge sind klein und unbedeutend. An der durch den Pfeil bezeichneten Stelle beginnt das kohlensäurehaltige Salzbad einzufliessen. Auch hier werden die Hauptschläge wieder zuerst

Digitized by Google

etwas kleiner, wenn auch nicht so deutlich, wie beim Einfliessen des Süsswasserbades gleicher Temperatur, ihre Höhe beträgt 19 bis 20,5 mm. Die Nebenschläge nehmen aber sofort sehr deutlich zu, und an einzelnen Stellen machen sich auch Zwischen- und Nachschläge bemerkbar, die vorher nicht deutlich sichtbar waren. Abtheilung b stellt dann die Einwirkung des Bades nach 10 Minuten dar. Die Hauptschläge sind zu einer Höhe von 23 bis 24 mm angestiegen, die Nebenschläge treten sehr deutlich hervor. In Abtheilung c zeigt sich der Effect des Bades nach 25 Minuten. Die Hauptschläge sind bis zu einer Höhe von 24 bis 25,5 mm angestiegen; die Nebenschläge haben jetzt eine Höhe von 16 bis 18 mm gegenüber Werthen von 12 bis 13 mm vor dem Bade. Ausserdem sind an einzelnen Stellen deutliche Nachschläge sichtbar.

Es ist also in diesen beiden Beispielen im Wasserbad von 29 Grad die systolische Flammenhöhe nach vorübergehender Senkung annähernd gleichgeblieben. Im kohlensäurehaltigen Salzbad von 29 Grad ist sie um etwa 5 mm gestiegen. In beiden Fällen haben die im Tachogramm sichtbaren Reflexionswellen unter dem Einfluss des Bades zugenommen, im Salzbald mehr, im Wasserbad weniger. Dieselben Resultate ergaben sich, wie oben erwähnt, in 84 pCt. unserer Versuche. In 16 pCt. der Fälle blieb eine deutliche Steigerung der Flammenhöhe im kohlensäurehaltigen Salzbad aus, doch handelte es sich dabei um Bäder weit unterhalb des Indifferenzpunktes, die, wie oben bereits erwähnt, nicht so typische Veränderungen des Tachogrammes hervorrufen, wie die therapeutisch angewandten Bäder von mittlerer Temperatur.

Gehe ich nunmehr zu den Schlüssen über, die sich aus diesen Resultaten bezüglich der Herz- resp. Gefässwirkung der kühlen kohlensäurehaltigen Salzbäder ableiten lassen, so ist Folgendes zu sagen: Da bei den Nauheimer Bädern Blutdruck und Stromgeschwindigkeit gleichzeitig zunehmen, so müsste nach der Marey'schen Anschauung die Ursache dafür im Verhalten des Herzens zu suchen sein. Das Schlagvolumen müsste steigen. Jedenfalls dürfte man den Grund des Anwachsens der Flammenhöhe nicht in einer Erweiterung der peripheren Strombahn suchen. Wir sind hier bisher leider noch nicht in der Lage, den Schluss, den wir aus den Marey'schen Ueberlegungen ziehen experimentell zu beweisen. Es bestehen noch keine plethysmographischen Untersuchungen bei Nauheimer Bädern, die uns über das Verhalten der peripheren Gefässe unmittelbaren Aufschluss zu geben vermöchten, doch sind solche Untersuchungen bereits seit einiger Zeit in der Tübinger Klinik in Gang. Immerhin kann man aus den vorliegenden tachographischen Curven auch jetzt schon mit einiger Wahrscheinlichkeit darauf schliessen, dass die Marey'schen Erwägungen auch in diesem Falle zu einem richtigen Resultate geführt haben. Die Tachogramme bei kühlen kohlensäurehaltigen Salzbädern zeigen nämlich ein starkes Hervortreten der reflectirten Wellen in Gestalt deutlicher Neben-, Zwischen- und Nachschläge. Nun treten aber die reflectirten Wellen erfahrungsgemäss im Tachogramm bei Gefässerweiterung gewöhnlich stark zurück, bei Gefässverengerung dagegen werden sie sehr deutlich. Das ist schon von v. Kries gefunden und später in Balli's und meinen Curven immer

Digitized by Google

wieder bestätigt worden. Es ist mithin äusserst wahrscheinlich, dass die peripheren Gefässe im kühlen kohlensäurehaltigen Salzbald nicht, wie die eintretende Hautröthung glauben machen möchte, erweitert sind, und dass das Herz in ihnen einen schwächeren Widerstand findet, sondern dass sie sogar verengert werden und dass das Herz gegen einen verstärkten Widerstand arbeitet. Der endgiltige Beweis dieser mit grosser Wahrscheinlichkeit zu machenden Annahme wird aber, wie gesagt erst durch plethysmographische Untersuchungen erbracht werden. Soviel steht aber jetzt schon fest: Das Herz wirft im kühlen kohlensäurehaltigen Salzbad grössere Schlagvolumina aus, als vorher, es wird durch diese Bäder primär zu verstärkter Thätigkeit angeregt, gerade wie durch die Digitalis.

In diesem Punkte stimmen meine Resultate wieder zu den Schlüssen, die Strassburger aus der Bestimmung des Blutdruckquotienten gezogen hat. Bezüglich der Beurtheilung der peripheren Strombahn aber kommen wir zu entgegengesetzten Resultaten. Ich nehme eine Verengung der peripheren Arteriengebiete und damit dort einen vermehrten Widerstand für das Herz an. Strassburger hingegen schreibt: „Die kühlen kohlensäurehaltigen Soolbäder unterscheiden sich von den einfachen Wasserbädern dadurch, dass sie besonders den Eintritt der reactiven Gefässerweiterung begünstigen, diese verstärken und damit ein Hinderniss für das Herz beseitigen.“ Nun kann Strassburger mit seiner Methode, selbst wenn sie stets richtige Resultate ergiebt, überhaupt garnicht den Widerstand in einem bestimmten Gefässgebiet ermitteln, sondern lediglich den Gesammtwiderstand, wie er sich für die unverzweigte Aorta darstellt. Es ist deshalb an sich schon unthunlich, mittelst dieser Methode den Eintritt einer reactiven Gefässerweiterung im Bade, die doch stets eine periphere Erscheinung ist, feststellen zu wollen. Es kommt aber weiter hinzu, dass nach den tachographischen Untersuchungen alle Anzeichen gegen das Auftreten einer solchen peripheren Gefässerweiterung reactiver Art sprechen. Das Plethysmogramm wird hier, wie gesagt, die Entscheidung bringen und die Beeinflussung der gesammten Circulation durch das kohlensäurehaltige Salzbad endgiltig klarstellen.

Kurz zusammenfassend lässt sich aber schon jetzt sagen: die kühlen kohlensäurehaltigen Salzbäder regen in ähnlicher Weise, wie die Digitalis das Herz zu primär verstärkter Thätigkeit an, sie veranlassen eine beträchtliche Vergrösserung der Schlagvolumina. Kühle Süsswasserbäder üben keinen nennenswerthen direct anregenden Einfluss auf das Herz aus, die Schlagvolumina nehmen unter ihrem Einfluss entweder garnicht, oder doch nur in ganz geringem Grade zu.

Digitized by Google

XLIV.

Aus der medicinischen Poliklinik zu Marburg.

Experimentelle Untersuchungen über die hemmende Wirkung inactivirter Sera.

Von

Cand. med. **Eva Hoffmann.**

Seit im Jahre 1901 Neisser und Doering[1]) im inactivirten Serum eines Patienten mit drohender Urämie einen Hemmungskörper gegen das Complement des eigenen Serums entdeckten, ist dem Phänomen der Hämolysenhemmung dauernde Beachtung geschenkt worden. Aber die ursprüngliche Annahme, dass in diesem Phänomen ein nur für Urämie charakteristisches zu sehen sei, musste bald fallen gelassen werden, denn es zeigte sich, dass die Hemmungsreaction des Serums einerseits nur in einem Bruchtheil der untersuchten Urämiefälle eine positive war, anderseits aber auch bei einer grossen Zahl anderer Erkrankungen infectiöser wie nicht infectiöser Natur — Pneumonie, Sepsis, Carcinom, Leukämie etc. — gefunden wurde.

Abgesehen von den Entdeckern und ersten Untersuchern des Phänomens, Neisser und Doering, sowie Neisser und Friedemann[2]), hat sich in der Folge eine Reihe von Autoren mit seiner Erforschung beschäftigt. Ich erwähne kurz Laqueur[3]), Hedinger[4]), v. Wolze[5]), Senator[6]), Lüdke[7]). Des Näheren einzugehen brauche ich nur auf die

---

1) Neisser und Doering, Zur Kenntniss der hämolytischen Eigenschaften des menschlichen Serums. Berliner klin. Wochenschr. 1901. No. 22.

2) Neisser und Friedemann, Ueber Amboceptoidwirkung in einem menschlichen Serum. Berliner klin. Wochenschr. 1902. No. 29.

3) Laqueur, Zur Kenntniss urämischer Zustände. Deutsche med. Wochenschrift. 1901. No. 43.

4) Hedinger, Klinische Beiträge zur Frage der Hämolyse. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. 74. S. 24.

5) v. Wolze, Zur Hemmung der Hämolyse bei urämischen Zuständen. Centralblatt f. innere Medicin. 1904. No. 27.

6) Senator, Ueber die hämolytische Eigenschaft des Blutserums bei Urämie. Berliner klin. Wochenschr. 1904. No. 8.

7) Lüdke, Beiträge zum Studium der Complemente. Münchener med. Wochenschrift. 1905. No. 43 u. 44.

Digitized by Google

Arbeit von v. Bergmann und Keuthe[1]), welche ihrerseits alle in der Literatur vorhandenen Fälle kritisch zusammengefasst und mit einwandsfreier Methodik selbst eingehende Untersuchungen angestellt haben. Sie haben vor allem auch die Ursachen der Hemmung eingehend discutirt.

Während nämlich Neisser und Friedemann, die im erhitzten Serum eine deutliche Abnahme des Amboceptorengehalts fanden, eine Amboceptoidbildung und Verankerung der unwirksamen Amboceptoide an den haptophoren Gruppen der Erythrocyten annahmen, zeigten v. Bergmann und Keuthe, dass das Hemmungsphänomen auch auftrat, wenn sie vor dem Erhitzen die Amboceptoren aus dem Serum entfernt, d. h. nach Absorption der Complemente durch Hefe an Kaninchenerythrocyten verankert und abcentrifugirt hatten. Sie kommen daher zu dem Schlusse, dass es sich bei dem Hemmungskörper um ein schon vorher im Serum vorhandenes Anticomplement handelt, das im activen Serum durch eine bestimmte Menge Complement gebunden ist. Durch das Erhitzen auf 56° wird nun auch diese bindende Complementmenge zerstört, und das Anticomplement wird frei. v. Bergmann und Keuthe sahen demgemäss die Hemmung auch fast immer erst bei 56° auftreten, während sie bei 51° (einer Temperatur, bei der das freie Complement schon zerstört wird) noch ausblieb.

Bei dem inconstanten Auftreten der Reaction und der Abhängigkeit von zufällig vorhandenen geeigneten Fällen war es im Interesse des weiteren Studiums als ein Fortschritt zu begrüssen, dass Laqueur[2]) versuchte, bei Thieren durch Erzeugung experimenteller Urämie das in Rede stehende Phänomen hervorzurufen. Er hat einen Hund durch doppelseitige Nephrectomie acut urämisch gemacht, bei einem anderen durch Injectionen ziemlich grosser Dosen Urannitrat schwerste acute Nephritis und Tod an Urämie hervorgerufen, aber bei keinem der beiden Thiere eine Hemmungswirkung des inactivirten Serums gefunden.

Ich habe es nun im Folgenden auf Anregung von Herrn Dr. Isaac unternommen, an Hunden, die in chronischer Weise mit kleinen Dosen von Urannitrat behandelt wurden und in Folge dessen dauernde Cylindrurie und Albuminurie hatten, das Serum auf Veränderung seiner hämolytischen Eigenschaften zu untersuchen, und bin dabei zu positiven Resultaten gekommen. Eine Abhängigkeit des Phänomens von urämischen Symptomen liess sich bei unseren Versuchen nicht erkennen, da bei der vorsichtigen Behandlung und Injection kleinster Dosen es nie zum Ausbruch typischer urämischer Erscheinungen kam. Das Weitere geht aus den folgenden Versuchen hervor.

Ich benutzte zu meinen Hämolyseversuchen immer Kaninchenblutkörperchen, die durch Hundeserum in Mengen von 0,15—0,2 ccm gut gelöst werden. Selbstverständlich wurde die lösende Dosis vorher jedes-

---

1) v. Bergmann und Keuthe, Die Hemmung der Hämolyse durch inactivirte menschliche Sera. Zeitschrift f. experimentelle Pathologie u. Therapie. Bd. III. Heft 2. S. 255.

2) Laqueur, Zur Frage der Veränderungen hämolytischer Eigenschaften im Blutserum Urämischer. Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Berlin.

Digitized by Google

mal austitrirt. Die Resultate waren ganz gleich, ob ich zur Hämolyse das activirte Serum des injicirten oder eines normalen Hundes verwandte, auch habe ich in keinem Falle eine Abnahme des Complementgehaltes constatiren können. Von dem gut gewaschenen und auf das ursprüngliche Volumen mit 0,85 proc. ClNa-Lösung aufgefüllten Kaninchenblut wurden aus einer feinen Pipette 2 Tropfen zugesetzt; das $^1/_2$ Stunde bei 56° inactivirte Serum verwandte ich in ziemlich grossen Dosen, da ja auch beim Menschen complete Hemmung nur durch grössere Mengen erfolgt. Die Röhrchen wurden, nachdem das Volumen überall gleichgemacht worden war, 2 Stunden bei 37° im Brutschrank stehen gelassen.

Versuch I.

Hund, Spitz, bekam von Ende August 1906 an in 5—6tägigen Zwischenräumen je 1 Spritze einer $^1/_2$proc. Urannitratlösung subcutan. Ende September trat eine grössere Pause in der Behandlung ein, erst im October wurden die Injectionen wieder fortgesetzt. Schon nach den ersten Injectionen hatte er im Urin Eiweiss und hyaline Cylinder, später auch granulirte Cylinder. Das Hemmungsphänomen zeigte er zunächst nicht. Am 16. November schien der Hund etwas benommen, frass schlecht, hatte Durchfälle und auffallend geringe Urinmenge. An diesem Tage fand ich in seinem Serum das Hemmungsphänomen.

Protokoll I.

Inactivirtes Serum des Uranhundes ccm	Normales Hunderserum ccm	Kaninchenblut 5proc. Aufschwemmung in 0,85proc. ClNa-Lösung ccm	Hämolyse
1,5	0,2	1	„Spürchen“
1,0	0,2	1	stark
0,8	0,2	1	f. complet
0,5	0,2	1	do.
0,85proc. ClNa	0,2	1	complet

Weitere Untersuchungen wurden durch die Erkrankung des Hundes an Staupe und seinen Tod am 17. November verhindert.

Zu gleichem Resultat führten die Versuche am anderen Hund.

Versuch II.

Hund (Terrier) erhält am

11. 11. 1906
24. 11. 1906
1. 12. 1906
9. 12. 1906
16. 1. 1907
23. 1. 1907
27. 1. 1907
30. 1. 1907
6. 2. 1907
10. 2. 1907
19. 2. 1907

je 1 Spritze einer $^1/_2$ proc. Urannitratlösung subcutan.

Sein Serum zeigt am 28. November, zu einer Zeit, wo er noch völlig eiweissfrei ist, keine Spur von Hemmung.

Digitized by Google

Protokoll II.

Inactivirtes Serum des Uranhundes ccm	Normales Hundeserum ccm	Kaninchenblut conc. Tropfen	Hämolyse nach 2 Stunden
1,5	0,2	2	complet
0,5	0.2	2	do.
0,3	0,2	2	do.
0,85 proc. ClNa	0,2	2	do.

Ebensowenig hemmte der Serum am 5. December, nachdem am 4. December die ersten Cylinder im Urin aufgetreten sind. Erst am 15. December, als an dem Hund starke Cylindrurie, schlechte Stimmung und Appetitlosigkeit bemerkt werden konnte und seine Urinmenge sehr gering war, zeigte das inactivirte Serum eine schwache Hemmungswirkung.

Protokoll III.

Inactivirtes Serum des Uranhundes ccm	Actives Hundeserum ccm	Kaninchenblut conc. Tropfen	Hämolyse nach 2 Stunden
2,0	0,2	2	stark
1,0	0,2	2	f. complet
0,5	0,2	2	do.
0,3	0,2	2	complet
0,85 proc. ClNa	0,2	2	do.

Am 19. December war der Hund wieder eiweissfrei und völlig erholt, das Hemmungsphänomen war verschwunden.

Protokoll IV.

Inactivirtes Serum des Uranhundes ccm	Actives Hundeserum ccm	Kaninchenblut conc. Tropfen	Hämolyse nach 2 Stunden
2,0	0,2	2	Ueberall complete Lösung
1,5	0.2	2	
0,5	0,2	2	
0,3	0,2	2	
0,85 pCt. ClNa	0,2	2	

Am 14. Februar 1907 aber, als das Thier wieder mehrfach mit Urannitrat behandelt worden war und wieder reichlich Albumen und Cylinder hatte, war die Hemmungswirkung des Serums wieder deutlich.

Protokoll V.

Inactivirtes Serum des Uranhundes ccm	Actives Hundeserum ccm	Kaninchenblut conc. Tropfen	Hämolyse nach 2 Stunden
2,0	0,25	2	mässig
1,5	0,25	2	stark
1,0	0,25	2	do.
0.3	0,25	2	f. complet
0.85 proc. ClNa	0,25	2	complet nach 1 Stunde

Digitized by Google

Worin ist nun die Divergenz zwischen den Versuchen Laqueur's und den meinigen zu suchen? Meine positiven Resultate sind um so auffallender, als es sich bei den Erkrankungen meiner Hunde im Gegensatz zu den schwer nephritischen Thieren Laqueur's keineswegs um gut ausgebildete Nierenentzündung handelte. Die Nieren des einen Hundes zeigten keine für die Diagnose einer Nephritis ausreichenden pathologischen Veränderungen[1]), und bei dem zweiten, noch lebenden Hunde sind Cylinder und Eiweiss kurze Zeit nach Aufgeben der Behandlung aus dem Urin verschwunden, wodurch sich auch bei diesem eine eingreifende Erkrankung der Nieren ausschliessen lässt. In neuerer Zeit sind nun Arbeiten[2]) erschienen, welche die infolge der Uranbehandlung bei Thieren auftretenden Störungen durchaus nicht mehr allein auf die Erkrankung der Nieren zurückzuführen gestatten. Sicher gestellt ist das für die bei den Uranhunden auftretenden Hydropsien, die zweifellos zugleich in primärer Schädigung der Gefässe des ganzen Körpers durch das Gift ihren Grund haben. Um so mehr haben wir uns auch hier die Frage vorgelegt, ob die Nierenerkrankung wie in den bei Menschen beobachteten Fällen einzig und allein für das Auftreten des Phänomens verantwortlich zu machen ist, und sind dabei zu der Ansicht gekommen, dass die Veränderung der hämolytischen Eigenschaften des Serums aufzufassen ist als der Ausdruck einer allgemeinen Schädigung der Körperzellen, die allerdings erst bei längerer Einwirkung des Giftes in die Erscheinung treten kann.

Eine überraschende Bestätigung für diese Auffassung bietet die folgende Versuchsreihe, in der wir den Thieren statt des Urans Eiweiss injicirten, das, wie aus dem zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre bekannt ist, parenteral zugeführt, eine für die Versuchsthiere durchaus nicht gleichgiltige Substanz darstellt. Es fand sich nämlich, dass die Thiere nach wiederholten Injectionen relativ kleiner Eiweissmengen ein ausgesprochenes Hemmungsphänomen zeigten, allerdings nur, so lange sie unter der ungünstigen Einwirkung der Injectionen, die immer deutlich hervortrat, standen.

Versuch III.

Hund II (Boxer), 6 Wochen alt, erhält am

2. 11.	1 ccm	Eiereiweisslösung	1 : 20	subcutan
5. 11.	2 ccm	„	1 : 20	„
7. 11.	3 ccm	„	1 : 20	„
10. 11.	3 ccm	„	1 : 20	„
12. 11.	4 ccm	„	1 : 20	„

Am 20. November wird ihm Blut entzogen, das $^1/_2$ Stunde bei 56° inactivirte Serum hemmt die Hämolyse von Kaninchenblut durch actives Hundeserum. Die Versuchsanordnung war dieselbe, wie bei den Ver-

1) Mit Sudan: kein Fett. Kerne der Tubuli überall gefärbt. An einzelnen Stellen Anhäufung von Rundzellen, perivasculär und um die Glomeruli. Keine Nekrosen.

2) Flechseder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm.

Digitized by Google

suchen an den Uranhunden: auch in dem Immunserum fand ich nie eine Abnahme des Complementgehaltes.

Protokoll VI.

Inactivirtes Serum des Eiweisshundes ccm	Actives Hundeserum ccm	Kaninchenblut conc. Tropfen	Hämolyse nach 2 Stunden
2,0	0,2	2	Spur
1,5	0,2	2	do.
1,0	0,2	2	stark
0,5	0,2	2	complet
0,1	0,2	2	do.
0,85 proc. ClNa	0,2	2	do.

Am 5. 12., nachdem sich der Hund wieder völlig von der Eiweisswirkung erholt hatte, wurde der gleiche Versuch nochmals ausgeführt und ergab ein völlig negatives Resultat.

Der Hund erhielt darauf weiter

am 9. 12. 06 10 ccm Eiereiweisslösung 1 : 40 subcutan,
„ 19. 12. 06 5 „ „ 1 : 20 „ ,
„ 8. 1. 07 5 „ „ 1 : 20 „ .

Am 19. 1. wurde wieder Blut entnommen, das auf 56° erhitzte Serum hemmte stärker als vorher, ja sogar schon in einer Dosis von 0,1 ccm.

Protokoll VII.

Inactivirtes Immunserum ccm	Actives Hundeserum ccm	Kaninchenblut conc. Tropfen	Hämolyse nach 2 Stunden
0,3	0,25	2	stark
0,2	0,25	2	do.
0,1	0,25	2	f. complet
0,85 proc. ClNa	0,25	2	complet

Als ich somit die Abhängigkeit des Hemmungsphänomens von der seit der letzten Eiweissinjection verflossenen Zeit sah, machte ich mir selbst den Einwand, es könnte sich um das Moreschi'sche[1]) Phänomen handeln, d. h. um eine Complementablenkung durch das Zusammenwirken eines durch die Immunisirung etwa entstandenen Antikörpers mit minimalen Spuren noch im Blut kreisenden Eiweisses. Das war allerdings von vornherein unwahrscheinlich, da ich, wie unten näher gezeigt werden wird, einen eigentlichen Antikörper, ein Präcipitin, nie habe nachweisen können. Zur Sicherheit machte ich aber noch folgenden Versuch: Ich wartete, nachdem ich dem Hund am 30. 1. noch 7 ccm Eiereiweiss injicirt hatte, mit der Blutabnahme bis zum 16. 2., zu welcher Zeit ein Vorhandensein der präcipitablen Substanz des ein-

1) Moreschi, Zur Lehre von den Anticomplementen. Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 37.

Digitized by Google

geführten Eiweisses im Serum sicher nicht mehr zu erwarten war. Auch da war die Hemmung deutlich.

Protokoll VIII.

Inactivirtes Serum des Eiweisshundes ccm	Actives Hundeserum ccm	Kaninchenblut conc. Tropfen	Hämolyse nach 2 Stunden
2,0	0,15	2	0
1,5	0,15	2	0
1,0	0,15	2	0
0,5	0,15	2	Spur
0,85 proc. ClNa	0,15	2	complet

Da v. Bergmann und Keuthe besonders die Abhängigkeit des Hemmungsphänomens von der Inactivirungstemperatur betonen, so untersuchte ich das Serum des Eiweisshundes auch nach $^1/_2$stündigem Erhitzen auf 51° und fand darin eine bedeutend schwächere Hemmungswirkung als im bei 56° inactivirten Serum.

Protokoll IX.

Actives Hundeserum ccm	Kaninchenblut conc. Tropfen	Serum des Eiweisshundes inactivirt			
		bei 51° ccm	Hämolyse	bei 56° ccm	Hämolyse
0,2	2	2,0	mässig	2,0	0
0,2	2	1,5	do.	1,5	Spürchen
0,2	2	1,0	stark	1,0	Spur
0,2	2	0,5	f. complet	0,5	mässig
0,2	2	0,85 proc. ClNa	complet	ClNa	complet

Als ich aber die Complemente durch 2stündigen Contact des Serums mit Hefe bei 37° entfernte, wie es v. Dungern zuerst angegeben hat, hemmte das nicht erhitzte Serum genau so stark, wie das bei 56° inactivirte, nicht mit Hefe versetzte Serum.

Protokoll X.

Actives Hundeserun ccm	Kaninchenblut conc. Tropfen	Serum des Eiweisshundes			
		mit Hefe behandelt ccm	Hämolyse	inactivirt bei 56°	Hämolyse
0,2	2	2,0	0	2,0 ccm	0
0,2	2	1,5	Spürchen	1,5 „	0
0,2	2	1,0	Spur	1,0 „	Spur
0,2	2	0,5	mässig	0,5 „	mässig
0,2	2	0,85 proc. ClNa	complet	ClNa	complet

Dieses Resultat ist einigermaassen befremdend und stimmt nicht ganz zu der Theorie von v. Bergmann und Keuthe. Man müsste denn annehmen, dass auch bei der Behandlung mit Hefe ebenso wie beim Erhitzen auf 56° nicht nur das freie, sondern auch das an das Anticomplement gebundene Complement entfernt würde, und dazu liegt

Digitized by Google

zunächt kein Grund vor. Zu beachten ist übrigens, dass auch die genannten Autoren in Bezug auf die Inactivirungstemperatur kein ganz constantes Verhalten fanden; in einem ihrer Fälle, einer disseminirten Carcinose, hemmte das auf 51° erhitzte Serum schon genau so stark, wie das bei 56° inactivirte.

Das gleiche Hemmungsphänomen erhielt ich auch an 2 anderen mit Eiereiweiss immunisirten Hunden.

Versuch IV.

Hund I, Dackel, 3 Monate alt, bekam am

1. 11.	0,75 ccm	Eiereiweisslösung	1 : 20	subcutan,	
3. 11.	2	„	„	„	„
5. 11.	4	„	„	„	„
7. 11.	5	„	„	„	„
10. 11.	6	„	„	„	„
17. 11.	6	„	„	„	„
22. 11.	6	„	„	„	„

Besonders hervorheben will ich, dass das Serum dieses Hundes nicht nur Hundecomplement, sondern ebenso auch Meerschweinchenserum hemmte, die Wirkung also keine gegen das Complement der eigenen Art specifische ist.

Protokoll XI.

Hammelblut-Kaninchen-Amboceptor ccm	Meerschweinchen-complement ccm	Hammelblut conc. Tropfen	Inactivirtes Serum des Eiweisshundes		Inactivirtes Serum eines normalen Hundes	
			ccm	Hämolyse	ccm	Hämolyse
0,1	0,05	2	1,5	Spur	—	Hämolyse überall complet
0,1	0,05	2	1,0	do.	1,0	
0,1	0,05	2	0,5	stark	0,5	
0,1	0,05	2	0,3	do.	0,3	
0,1	0,05	2	0,85 proc. ClNa	complet	0,85 proc. ClCa	

Die Controle zeigt, dass ganz gleich behandeltes Serum eines normalen Hundes die Hämolyse unbeeinflusst lässt.

Versuch V.

Hund III, Boxer, 6 Wochen alt, erhält am

2. 11.	1 ccm	Eiereiweisslösung	1 : 20	subcutan,	
5. 11.	2	„	„	„	„
7. 11.	3	„	„	„	„
10. 11.	3	„	„	„	„
12. 11.	4	„	„	„	„
9. 12.	10	„	„	1 : 40	„

Am 15. Dezember Blutentnahme.

Digitized by Google

Protokoll XII.

Inactivirtes Serum des Eiweisshundes ccm	Normales Hundeserum ccm	Kaninchenblut conc. Tropfen	Hämolyse
2,0	0,2	2	0
1,5	0,2	2	Spur
1,0	0,2	2	stark
0,5	0,2	2	do.
0,3	0,2	2	f. complet
0,85 proc. ClNa	0,2	2	complet

Dieses Thier wurde durch die Injectionen besonders stark angegriffen und starb nach dem ersten Versuch bald.

Ferner immunisirte ich einen Hund mit Rinderserum. Dabei trat allerdings das Hemmungsphänomen nie in der Stärke auf, wie bei den anderen Hunden, aber wohl aus dem Grunde, weil dieser Hund schon 2 Jahre alt war und unter den Injectionen weit weniger litt.

Versuch VI.

Hund IV erhält am

9. 1. 5 ccm Rinderserum subcutan,
11. 1. 10 „ „ „ „
16. 1. 10 „ „ „ „
21. 1. 10 „ „ „ „
23. 1. 10 „ „ „ „

Am 30. Januar Blutentnahme.

Protokoll XIII.

Inactivirtes Serum des Eiweisshundes ccm	Actives Hundeserum ccm	Kaninchenblut conc. Tropfen	Hämolyse nach 2 Stunden
2,0	0,25	2	mässig
1,5	0,25	2	stark
1,0	0,25	2	do.
0,5	0,25	2	f. complet
0,85 proc. ClNa	0,25	2	complet

Auch nach 2 weiteren Injectionen am 22. Februar und 25. Februar wurde die Hemmung nicht stärker, ebensowenig nach Injectionen am 14. März und 16. März.

Auch dieses Serum wirkte übrigens nicht specifisch auf Hundecomplement, sondern ebenso auf das Complement von Meerschweinchen. Ich habe in diesem Falle auch noch besonders deutlich gesehen, dass man es nicht mit einer Wirkung im Sinne des Moreschi-Phänomens zu thun hat, wie aus den 2 nebeneinander stehenden Reihen hervorgeht.

Digitized by Google

Protokoll XIV.

A.

Inactivirtes Serum des Immunhundes ccm	Rinderblut-Kaninchen-Amboceptor ccm	Meerschweinchen-complement ccm	Rinderblut conc. Tropfen	Hämolyse nach 2 Stunden
2,0	0,05	0,08	2	mässig
1,5	0,05	0,08	2	do.
1,0	0,05	0,08	2	stark
0,5	0,05	0,08	2	complet
0,85 proc. ClNa	0,05	0,08	2	do.

B.

Serum des Immunhundes ccm	Rinderserum ccm	Rinderblut-Kaninchen-Amboceptor ccm	Meerschweinchen-complement ccm	Rinderblut conc. Tropfen	Hämolyse nach 2 Stunden
1,0	0,001	0,05	0,08	2	complet
0,8	0,001	0,05	0,08	2	do.
0,5	0,001	0,05	0,08	2	do.
0,3	0,001	0,05	0,08	2	do.
0,85 proc. ClNa	0,001	0,05	0,08	2	do.

1 Stunde bei 37°

2 Stunden bei 37°

Im Gegensatz zu den Befunden an diesen wiederholt mit kleinen Dosen Eiweiss behandelten Thieren war bei 2 acut mit Eiweiss vergifteten Hunden, deren Befinden viel stärker alterirt war, niemals das Neisser-Doering'sche Phänomen vorhanden. Bei einem derselben, der am 24. September 1906 150 ccm einer 10 proc. Eiereiweisslösung intravenös injicirt bekam, wurde das Serum nach 1 Stunde, dann nach 2, 4, 8, 22 Stunden untersucht, immer mit negativem Resultat. Das Hemmungsphänomen war auch am 29. September noch nicht aufgetreten, als der Hund unter zunehmender Myasthenie im Coma ad exitum kam. Ebensowenig hemmte das Serum eines Hundes, der am 23. November 70 ccm Eiereiweisslösung 1 : 20 intravenös injicirt bekam, und dessen Blut am 29. November untersucht wurde.

Das Erscheinen des Hemmungskörpers scheint also auch hier an eine gewisse Dauer der Giftwirkung geknüpft zu sein, ebenso wie wir es bei der Uranvergiftung gesehen haben.

Das Auftreten des Neisser-Doering'schen Phänomens bei den mit Eiweiss immunisirten Thieren ist um so überraschender, als es der einzige Ausdruck der durch die wiederholten Injectionen im Serum hervorgerufenen Alteration ist. Denn in Uebereinstimmung mit Oppenheimer[1]), Friedemann und Isaac[2]) habe ich in keinem einzigen Falle ein Präcipitin bei

1) Michaelis und Oppenheimer, Ueber Immunität gegen Eiweisskörper. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1902.

2) Friedemann und Isaac, Ueber Eiweissimmunität und Eiweissstoffwechsel. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. Bd. 1.

Digitized by Google

den Hunden nachweisen können. Auch nach dem Verfahren von Langer[1]), der auf Grund einmaliger Injectionen grösserer Eiweissmengen Präcipitine bei Hunden gefunden haben will, kam ich zu keinem positiven Resultat. Ich machte bei dem am 23. November mit 70 ccm Eiereiweisslösung 1 : 20 injicirten Hunde am 29. November einen Präcipitinversuch, genau nach Langer's Vorschrift, und fand dabei nach 4stündigem Stehen im Brutschrank bei 37 ° und nachfolgender 12stündiger Aufbewahrung auf Eis in allen Röhrchen, auch der eiweissfreien Controlle, einen geringen Niederschlag, einen genau gleich hohen aber auch in einem Controllversuch, den ich mit normalem Hundeserum anstellte.

Protokoll XV.

A.

Eiereiweisslösung	Serum des Eiweisshundes ccm	Präcipitin nach 4 Stunden
1 : 20	1	Ueberall ca. 2 mm hoher Niederschlag
1 : 40	1	
1 : 80	1	
1 : 160	1	
1 : 320	1	
0,85 proc. ClNa	1	
Im Vol. 2 ccm		

B.

Eiereiweisslösung	Serum des normalen Hundes ccm	Präcipitin nach 4 Stunden
1 : 20	1	Ueberall ca. 2 mm hoher Niederschlag
1 : 40	1	
1 : 80	1	
1 : 160	1	
1 : 320	1	
0,85 proc. ClNa	1	
Im Vol. 2 ccm		

Die Versuche wurden auch noch ein zweites Mal mit genau dem gleichen negativen Resultat wiederholt.

Ebensowenig konnte durch das Verfahren der Complementablenkung (Moreschi) das Vorhandensein eines Antikörpers im Serum der mit Eiweiss immunisirten Hunde nachgewiesen werden.

Aus diesen Befunden geht hervor, dass meine Hemmungsversuche nicht in Parallele zu setzen sind mit denen von Neisser und Wechs-

1) J. Langer, Die Ableitung auf den Darm im Lichte moderner pathologischer Vorstellungen. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. Bd. 3. H. 3.

Digitized by Google

berg[1]) und von Ehrlich und Morgenroth[2]), die im Serum verschiedener immunisirter Thiere Antibakteriolysine resp. Antihämolysine gefunden haben. Es besteht vielmehr eine weitgehende Analogie zu den Uranhunden, denn auch hier können wir das Phänomen nur als Ausdruck einer chronischen Schädigung der Körperzellen auffassen. Dass eine solche im Gefolge der Eiweissinjectionen eintritt, ist an der Störung des Allgemeinbefindens der Thiere deutlich zu sehen. Besonders die jungen Hunde zeigten unter der Eiweisswirkung immer Abmagerung, Mattigkeit und Appetitlosigkeit. Noch deutlicher trat eine solche Schädigung des Gesammtorganismus übrigens bei Katzen in die Erscheinung, die ich trotz vorsichtigster Immunisirung fast nie längere Zeit am Leben erhielt, so dass ich das Fehlen von Präcipitinen nur einmal constatiren konnte, das Hemmungsphänomen gar nicht zu untersuchen vermochte.

Wenn wir auf Grund meiner Resultate die Erfahrungen am Krankenmaterial zu sichten versuchen, so kann uns das Vorkommen des Hemmungsphänomens bei den verschiedensten, den Organismus schwer schädigenden Erkrankungen nicht mehr überraschen, und eine specifische diagnostische Verwerthbarkeit desselben wird durchaus nicht wahrscheinlicher. Auf die Bedingungen für das Auftreten des Hemmungskörpers können die Versuche vielleicht einiges Licht werfen, über das Wesen desselben lassen sie aber ebenso im Dunkeln wie die klinischen Erfahrungen.

---

1) Neisser und Wechsberg, Ueber die Wirkungsart baktericider Sera. Münch. med. Wochenschr. 1901. No. 18.

2) Ehrlich und Morgenroth, Ueber Hämolysine. Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 10.

Digitized by Google

XLV.

Aus dem I. Chemischen Institute der Universität Berlin.

Vergleichende Untersuchung über die Ausscheidung von Jod bei Verabreichung von Jodkali und von Sajodin.

Von

Emil Abderhalden und **Karl Kautzsch.**

Durch die folgende Untersuchung suchten wir einen directen Einblick in die Ausscheidungsverhältnisse der Alkalisalze zu erhalten. Vor allem interessirte uns die Frage, ob und in welchem Umfang in den Geweben entstehende Alkalisalze durch den Darm zur Ausscheidung gelangen. Allen derartigen Untersuchungen tritt bei positiven Befunden im Darminhalt der Einwand entgegen, dass unresorbirte Stoffe und nicht solche, die die Gewebe passirt haben, zum Nachweis gelangten, es sei denn, dass die zu verfolgenden Stoffe parenteral zugeführt worden sind. Im letzteren Falle kann wiederum eingeworfen werden, dass unter nicht normalen Bedingungen gearbeitet worden ist. Einwandsfreie Resultate bei positivem Ausfall des Befundes müssen Verbindungen geben, welche im Darm nicht abgebaut, sondern erst jenseits des Darmes in den zu verfolgenden Körper übergehen. Eine solche Verbindung stellt das Sajodin dar. Es ist das Calciumsalz der Monojodbehensäure $(C_{22}H_{42}O_2J)_2Ca$. Nach unseren Versuchen wird Sajodin weder von Steapsin, noch von Magensaft, noch von Pankreassaft plus Darmsaft in nachweisbarer Menge gespalten, jedenfalls lässt sich kein freies Jod nachweisen. Auch nach combinirter Verdauung mit Magen-, Pankreas- und Darmsaft gelang es uns nicht, freies Jod in der Verdauungsflüssigkeit nachzuweisen. Hat das Sajodin die Darmwand passirt, so findet man nach kurzer Zeit bereits Jodausscheidung im Harn, offenbar in Form von Jodalkali. Das Jod wird jedenfalls erst beim totalen Abbau des Sajodin frei. Würde man somit im Darminhalt, speciell in den Fäces, Alkalijodide nachweisen können, dann wäre der Beweis erbracht, dass eine Ausscheidung der-

---

1) Emil Fischer und J. v. Mering, Ueber eine neue Klasse von jodhaltigen Mitteln. Medicinische Klinik. Bd. 2. S. 157. 1906.

Digitized by Google

artiger Verbindungen durch die Darmwand stattfindet. Unresorbirtes Sajodin lässt sich leicht ausschliessen, indem die Monojodbehensäure sich leicht in Aether löst und daher leicht entfernen lässt.

Unsere Versuche führten in keinem Falle zu einem positiven Resultat. Wir fanden in den Fäces nie Jodverbindungen. Das Sajodin war stets vollständig resorbirt worden und andere Jodverbindungen waren nicht nachweisbar, weder direct, noch nach dem Veraschen der Fäces. Die Ausscheidung des Jods erfolgt bei Verabreichung von Sajodin im Wesentlichen unzweifelhaft durch den Urin. Bei Verfolgung der Jodausscheidung im Urin ergab sich die interessante Beobachtung, dass sie recht langsam vor sich geht im Gegensatz zur Jodausscheidung bei Verabreichung von Jodkali. Offenbar wird bei Eingabe von Sajodin per os ein grosser Theil zunächst abgelagert und dann ganz allmählich verbrannt.

Im Folgenden seien einige Resultate aus unseren Versuchsreihen wiedergegeben. Die Jodbestimmungen haben wir nach den Angaben von Kellermann[1]) ausgeführt. Wir haben uns überzeugt, dass die angewandte Methode zwar sicher keine quantitative ist, jedoch Werthe giebt, welche sich wohl unter sich vergleichen lassen. Jedenfalls genügte sie für unseren Versuchsplan. Wir hatten zunächst versucht, den Jodgehalt auf folgendem Wege festzustellen: Wir versetzten den Harn mit Schwefelsäure und Kaliumbichromatlösung und leiteten nun Wasserdampf durch die Lösung. Das Destillat fingen wir in einer bestimmten Menge Thiosulfatlösung bekannten Gehaltes auf. Wir fanden stets zu wenig Jod, auch dann, wenn wir dem Harn direct Jodkali zusetzten. Offenbar sind im Harn Stoffe vorhanden, die Jod zurückhalten. Verdampfte man die der Wasserdampfdestillation unterworfene Flüssigkeit nach Zusatz von Natriumkarbonat zur Trockne, so konnte man im Rückstand noch reichlich Jod nachweisen. Nach Zusatz einer bestimmten Menge Jodkali zum Harn erhielten wir z. B. nach der erwähnten Methode 0,114 g Jod anstatt 0,137 g. Viel genauere Werthe erhielten wir bei Anwendung der Methode von Kellermann. Wir haben uns auch durch den Nachweis des „wahren“ Jodgehalts des Harns nach Veraschung überzeugt, dass zwar die Kellermann'sche Methode keine absoluten Werthe liefert, dass jedoch die Fehler bei sorgfältiger Durchführung der Versuche stets im gleichen Sinne ausfallen. Immerhin würden wir diese Methode zu ganz exacten quantitativen Untersuchungen nicht anwenden.

Die folgenden Versuche sind an einem Hunde ausgeführt worden.

1. Versuche mit KJ:

Das Versuchsthier erhielt 2 g KJ, fein gepulvert, mit Fleisch und Brod gemischt:

---

1) Kellermann, Ueber die Ausscheidung des Jods im Schweiss und Urin. Diese Zeitschrift. Bd. 1. S. 686. 1905.

Digitized by Google

Der Harn enthielt nach 8 Stunden	0,4 g	KJ,
„ weiteren 15 Stunden .	0,9 g	„
„ „ 8 „ .	0,15 g	„
In Summa nach 31 Stunden ausgeschieden	1,45 g	KJ.

Bei einem weiteren Versuche erhielt der Hund 2 g KJ mit Fleisch und Brod gemischt:

Nach 21 Stunden fanden sich im Harn . . .	1,0 g	KJ,
„ weiteren 24 Stunden fanden sich im Harn	0,35 g	„
„ „ 28 „ „ „ „ „	0,11 g	„
„ „ 20 „ „ „ „ „	0,03 g	„
Nach 93 Stunden waren somit	1,49 g	KJ

zur Ausscheidung gelangt.

Zwei weitere Versuche ergaben von je 2 g per os zugeführtem KJ einmal nach 72 Stunden 1,48 g KJ und das andere Mal nach 100 Stunden 1,72 g KJ im Harn. In den Fäces konnten wir in keinem Falle Jod nachweisen.

2. Versuche mit Sajodin: 2 g KJ entsprechen, nach dem Jodgehalt berechnet, 5,8 g Sajodin.

Diese Menge erhielt ein Hund mit Fleisch und Brod gemischt:

Nach 22 Stunden fanden sich im Harn . .	0,15 g	Jod,
„ weiteren 24 Stunden fanden sich im Harn	0,344 g	„
„ „ 24 „ „ „ „ „	0,115 g	„
„ „ 24 „ „ „ „ „	0,084 g	„
„ „ 24 „ „ „ „ „	0,03 g	„
„ „ 24 „ „ „ „ „	0,004 g	„
Nach 6 Tagen waren somit im Harn	0,727 g	Jod

zur Ausscheidung gelangt. Diese Menge entspricht 2,8 g Sajodin.

Nach 3 Tagen Pause erhielt dasselbe Versuchsthier wiederum 5,8 g Sajodin.

Nach 24 Stunden erschienen im Harn . . .	0,24 g	Jod,
„ weiteren 24 Stunden erschienen im Harn	0,25 g	„
Nach 48 Stunden waren somit	0,49 g	Jod

zur Ausscheidung gelangt. In ungefähr derselben Zeit waren im ersten Versuche ebenfalls 0,49 g Jod ausgeschieden worden.

In keinem Falle konnten wir in den Fäces Jod nachweisen.

Bei einem dritten Versuche waren nach Eingabe von 5,8 g Sajodin in 6 Tagen 0,75 g Jod ausgeschieden worden und bei gleichen Bedingungen in einem weiteren Versuche in der gleichen Zeit 0,785 g Jod.

Die folgenden Versuche dienten zur Feststellung des Verhaltens des Sajodins gegen die Fermente des Magendarmcanals:

3 g Sajodin wurden mit 30 ccm Steapsinlösung übergossen und nach Zusatz von Toluol 3 Tage im Brutraum geschüttelt. Nach Zusatz

Digitized by Google

von Schwefelsäure, Natriumnitrit und Chloroform liess sich bei einer Probe kein Jod nachweisen. Auch nach 20 Tagen fiel die Probe negativ aus.

3 g Sajodin wurden nach Zusatz von 30 ccm Magensaft und etwas Toluol im Brutraum aufbewahrt. Selbst nach 21 Tagen war noch keine Spaltung eingetreten.

3 g Sajodin, 2 ccm Pankreassaft, 10 ccm Wasser und Toluol. Nach 23tägigem Stehen bei 37° keine Jodreaction.

Schliesslich liessen wir 3 g Sajodin 20 Tage mit 30 ccm Magensaft bei 37° stehen, neutralisirten dann die Salzsäure mit Soda und setzten 10 ccm Pankreassaft und 5 ccm Darmsaft zu. Nach weiteren 20 Tagen war noch keine Spaltung nachweisbar.

Digitized by Google

XLVI.

Aus der II. med. Klinik (Berlin).

Ueber den Stoff- und Energieumsatz bei Fieber, Myxödem und Morbus Basedowii[1]).

Von

Privatdocent Dr. med. et phil. **A. Steyrer,**
klin. Assistenten.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Einleitung.

In den klinisch-pathologischen Stoffwechselarbeiten der verflossenen Decennien herrscht zwar bereits der quantitative Stoffwechselversuch vor, aber erst in der jüngsten Zeit begnügt man sich ganz allgemein nicht mehr mit der Bestimmung des Wechsels der wägbaren Bestandtheile im Organismus, sondern man beginnt zugleich den Energieumsatz durch calorimetrische Bestimmung der Einnahmen und der im Harn und Koth erfolgenden Ausgaben unmittelbar festzustellen. Man bringt das normale und das pathologische Leben nicht mehr einfach unter die allgemeine Formel des Verbrennungsprocesses unter, sondern versucht die vitalen Erscheinungen unter den Gesichtspunkt zusammenzufassen, dass mit allen Lebensäusserungen stets ein Verbrauch von potentieller Energie und eine Transformation derselben in andere Energieformen, besonders in Wärme und Arbeit, sich verbindet. Das Lebewesen erscheint als energetisches Gebilde, welches nicht einen ruhenden Energiebestand aufweist, sondern dessen Existenz auf einem beständigen Energiewechsel beruht. Da der blosse Wechsel der wägbaren Bestandtheile für die Erhaltung des Organismus nicht wesentlich ist, da es vielmehr auf die bei der Umwandlung der Stoffe verfügbar werdende Energiemenge ankommt, werden die Stoffwechseluntersuchungen überhaupt vor allem dazu ausgeführt, um aus den gewonnenen Daten ein Bild vom Energiewechsel gewinnen zu können. Man will aus dem Umsatz des Materials die Menge Energie, welche in Calorien ausgedrückt für den Körper verfügbar war, und die er für sein Leben nothwendig hatte, erfahren.

1) Mit Unterstützung der Gräfin Bose-Stiftung.

Digitized by Google

Die Umbildung unseres Denkens in diesen Dingen und zugleich das für solche Untersuchungen nothwendige Instrumentarium verdanken wir besonders Rubner und Zuntz. Trotz der vielen Einzeluntersuchungen aber, welche aus solchen Gesichtspunkten über den Stoff- und Kraftwechsel in Krankheiten bereis ausgeführt worden sind, können viele Fragen deshalb keine bestimmte Beantwortung finden, weil gerade langdauernde Stoffwechselversuche mit vollständiger Stoff- und Energiebilanz an Kranken bisher nur in sehr geringer Zahl vorliegen.

Von vornherein muss man sich bei einschlägigen Untersuchungen entscheiden, ob man Differenzen in dem Ruhewerth des Kraftwechsels bei Gesunden und Kranken feststellen will oder ob man die functionelle Leistung, insbesondere die äussere Arbeit, die Wärmeregulation und andere Dinge mit einbeziehen will. Naturgemäss habe ich mich bisher zunächst der Untersuchung von Ruhewerthen zugewendet. Ich habe zu diesem Zwecke (mit der Beschränkung, welche das pathologische Material aufzwingt) langdauernde Stoffwechselversuche mit vollständiger Stoff- und Energiebilanz durchgeführt. Dabei wurde die directe und indirecte Calorimetrie nebeneinander verwendet. Es kann nicht Wunder nehmen, dass ich mich dabei des Verfahrens nach Pettenkofer und Voit bediente. Die Bedeutung der Zuntz'schen Methode liegt mehr in der zeitlichen Verfolgung ganz bestimmter Vorgänge, z. B. kurz dauernder Muskelarbeit u. s. w. Wollte ich exacte Werthe für grössere Zeiträume, wenigstens für ganze Tage, gewinnen, wollte ich etwas Genaues erfahren über den Bedarf an nur materiellem Umsatz, sowie an etwaigem Ueberschuss, so konnte ich gar kein anderes Versuchsverfahren als das Pettenkofer'sche wählen.

Die Analyse quantitativer Stoffwechselstörungen besonders in diesem Umfange begegnet aber in der Klinik grossen Schwierigkeiten, erstens allgemeinen und zweitens mannigfachen besonderen, welche das Verhalten des Kranken mit sich bringt.

Es ist genügend bekannt, dass schon die Berechnung der vollständigen Stoff- und Energiebilanz, besonders wenn der respiratorische Quotient nicht mit veranschlagt werden kann, an Mängeln und Unsicherheiten leidet. Die Untersuchung zerfällt in die Bestimmung der Einnahmen und der Ausgaben. Bei den Einnahmen handelt es sich um die Quantität der in der genossenen Kost enthaltenen Nahrungsstoffe. Selbstverständlich habe ich mich nicht an allgemeine Durchschnittszahlen der quantitativen Zusammensetzung derselben gehalten. Die König'schen Tafeln habe ich höchstens benutzt, um im Vorversuch meine Patienten annähernd auf Nahrungsgleichgewicht zu bringen. Im übrigen ist das Genossene stets direct analysirt worden und zwar mit den besten der mir bekannten Methoden. Da es leider nicht möglich ist, den Gehalt der Nahrung an reinem Eiweiss, reinem Fett, reinem Kohlehydrat oder gar an den verschiedenen Arten derselben zu bestimmen, so bestimmte ich, dem herrschenden Gebrauche folgend, in der Kost den Stickstoff- und das Aetherextract; auch habe ich den Kohlenstoff und die Kohlenhydrate festgestellt. Der Brennwerth der Nahrung ist daneben direct calorimetrisch bestimmt worden. Dabei ergeben sich für die animalischen

Digitized by Google

Nahrungsmittel nur geringe Bedenken. Wie ich unten noch weiter ausführe, habe ich aber Werth darauf legen müssen, meinen Kranken auch vegetabilische Nahrungsstoffe in grösserer Menge, bezw. gemischte Kost zu reichen. Da ergaben sich dann Unsicherheiten sowohl mit Bezug auf stickstoffhaltige Substanzen wie auch auf die Fettarten und in Hinsicht der Kohlehydrate. Aus dem Stickstoff habe ich unter Anwendung des Koefficienten 6,25 das Eiweiss berechnet. Gerade in den Vegetabilien aber ist ein nicht unerheblicher Antheil des stickstoffhaltigen Materials gar nicht Eiweiss; es handelt sich dabei zu einem ziemlich hohen Procentsatz um Aminosäuren und anderweitige niedriger als Eiweiss constituirte Verbindungen.

Der Aether löst ausser Fett auch noch andere Verbindungen, welche in den Nahrungsmitteln mehr oder weniger reichlich vorhanden sind. Das Aetherextract besteht also nicht allein aus Fett und Fettsäuren, sondern auch aus Cholestearin, Lecithin u. s. w.

Die Kohlehydrate in der Nahrung habe ich nicht als Rest gerechnet, der bleibt, wenn man von der trockenen Substanz Eiweiss, Fett und Asche subtrahirt, denn der so berechnete Rest bezeichnet nicht bloss die in den Verdauungsflüssigkeiten löslichen Kohlehydrate, sondern schliesst auch die in den Vegetabilien sehr reichlich vorhandene Cellulose ein. Der so geschätzte Gehalt ist also weit grösser als der wirklich in Betracht kommende und vereinigt überdies auf sich alle sonstigen analytischen und Berechnungsfehler. Ich habe also die löslichen Kohlehydrate direct bestimmt; aber auch da liegt ein schwacher Punkt darin, dass ihre Bestimmung durch Ueberführung in Zucker und Reduction mit grossen Fehlern behaftet ist. Zucker von gleichem Brennwerth haben verschiedenes Reductionsvermögen.

Trockensubstanz und Asche der Nahrungsstoffe habe ich wegen der sowieso starken Häufung der analytischen Aufgaben nicht mitbestimmt.

Da es sich in der Mehrzahl der Fälle meiner Versuche um den Vergleich des kranken Individuums unter ganz speciellen differenzirten Bedingungen bei gleicher Kostform handelt und da ich ja den Brennwerth der Nahrung immer auch calorimetrisch festgestellt habe, hoffe ich, dass alle diese Fehler die Ergebnisse nicht allzu stark beeinträchtigen.

Was die Ausgaben anbelangt, so sammelte ich die gasförmigen Ausscheidungsproducte, sowie den Harn und den Koth. Aufschluss suchte ich auch zu gewinnen über das von Lungen und Haut verausgabte Wasser. Da ich mit dem Pettenkofer-Apparat arbeitete, fällt vorläufig die Bestimmung des respiratorischen Quotienten weg. Bei dem, was ich zunächst beabsichtigt habe, festzustellen, kommt dieser grosse Mangel, wie ich glaube, wenigstens nicht ausschlaggebend in Betracht. Es giebt verschiedene mögliche Versuchsanordnungen, welche die gleichzeitige Feststellung des resp. Quotienten auch im Pettenkofer-Apparat gestatten, z. B. die Combination mit dem Zuntz'schen Tornister. Auf diese Weise könnten bestimmte Theile aus einem langen Versuch gewissermaassen herausgeschnitten werden, in denen der Sauerstoff direct gemessen war. Meistens würde dies auch genügen, denn eine Bestimmung dieses Coefficienten für längere Zeitperioden, selbst auch für 24 Stunden,

Digitized by Google

hat sehr oft keinen rechten Sinn. Die Ermittlung solcher Dinge, welche ohne respiratorischen Quotienten sich gar nicht untersuchen lassen, beab sichtige übrigens ich im Folgenden gar nicht.

Von den elementaren Bestandtheilen des Harns und des Kothes, die in der üblichen Weise gesammelt und abgegrenzt worden sind, bestimmte ich Stickstoff und Kohlenstoff. In einer Anzahl von Versuchen analysirte ich im Koth, trotzdem ich aus diesem Grunde auf einige nicht unbedenkliche Hülfsannahmen kaum verzichten konnte, auch das Aetherextract; da ich mich aber überzeugt habe, dass die Menge desselben eine nur geringe, höchstens etwa 3 g betragende war, habe ich in den weiteren Versuchen darauf verzichtet. Das Kothfett stimmt besonders, insoweit es aus Vegetabilien kommt, mit dem zugeführten Nahrungsfett im calorischen Werth nicht überein, da im Darm eine Auslese stattfindet, wobei die Fette mit niedrigem Brennwerthe in grösserer Menge resorbirt werden als die mit hohem. Selbstverständlich habe ich den thatsächlichen Brennwerth calorimetrisch bestimmt.

In vielen Versuchen hat man bisher den calorischen Werth des Urins rechnerisch aus seinem Gehalt an Stickstoff geschätzt. Man stützte sich dabei auf das bekannte, von Rubner ermittelte Verhältniss zwischen calorischem Werth und Stickstoffgehalt. Abgesehen davon nun, dass der calorische Quotient schon unter normalen Verhältnissen zum Theil von der Nahrung mit abhängt, finden sich insbesondere unter pathologischen Bedingungen starke Abweichungen. Tangel hat bei hauptsächlich mit Fett genährten Menschen das Verhältniss Calorien : Stickstoff = 8—10 : 1, beim vorwiegend Kohlehydrat Geniessenden 11—13 : 1 gefunden. Aus dem Nachstehenden werden sich noch stärkere Differenzen ergeben. Ich habe deshalb auch den Energiegehalt des Harns mittels der calorimetrischen Methode von Berthelot und Stohmann bestimmt.

Die Berechnung der Stoffwechselversuche führte ich mit der Annahme aus, dass der Koth bei der von mir dargereichten Kost wenigstens zum Theil auch aus derselben herrührt. In Rechnung gestellt habe ich den Koth einfach als Rückstand der Kost. Den Umsatz an Eiweiss habe ich durch Multiplikation des Harnstickstoffs mit 6,25 in der üblichen Weise geschätzt. Die vom Körper abgegebene Kohlenstoffmenge habe ich auf Eiweiss, Fett und Kohlehydrate bezogen. Bezüglich des Eiweisskohlenstoffs habe ich die Pflüger'sche Relation 3,2 benutzt. Es wurde immer zuerst der Eiweisskohlenstoff aus dem Harnstickstoff berechnet und es blieb nun die Aufgabe, den Kohlenstoffrest auf Kohlehydrate und Fett zu vertheilen. Da ich, wie gesagt, den gleichzeitigen Sauerstoffverbrauch im Pettenkofer-Apparat genauer zu ermitteln nicht in der Lage war, konnte ich den respiratorischen Quotienten für diese Vertheilung nicht verwerthen. Ich behalf mich in der Weise, wie es in den einzelnen Versuchen auseinandergesetzt werden wird. Unter pathologischen Bedingungen erwachsen, wenn der Körper starke Gewichtsverluste erleidet, in dieser Beziehung besondere Schwierigkeiten bei der Diskussion der Frage, ob nur Eiweiss und Fett vom Körper verbrannt worden ist, oder auch Glycogen, und anderweitige Schwierig-

Digitized by Google

keiten, ob Eiweiss und Fett, abgesehen von den Verlusten in Harn und Koth auch bis zu den normalen Endproducten oxydirt worden sind, und ob nicht im Gegentheil andere, z. B. saure Intermediärproducte im Körper retinirt worden sind. Wenn im Folgenden schlechthin Fettcalorien gesagt ist für Kohlehydrat — plus Fettcalorien, ist das von mir ins Auge gefasste thatsächliche Ergebniss nicht in Frage gestellt.

Die Schwierigkeiten, welche in den speciellen Verhältnissen des Kranken liegen, bestehen vor allem darin, dass es nicht leicht ist, alle störenden äusseren Einflüsse von ihm abzuhalten. Beim Zuntz'schen Verfahren bedarf es schon für einen normalen Menschen einer ganz besonderen Uebung und Energie, dass er sich während eines Versuches auch von verhältnissmässig kurzer Zeitdauer noch „normal" fühlt. Aber auch im Pettenkofer'scheu Kasten sind die Menschen, besonders gewisse Kranke, anfangs sehr beängstigt; das Gefühl, dass etwas Neues, Ungewöhnliches mit ihnen geschieht, ruft eine psychische Erregung hervor und zu derselben kommt unwillkürlich auch eine Unruhe der Muskeln. Ich habe daher die Kranken immer erst einige Male vor dem Versuch längere Zeit im Kasten sich aufhalten lassen. Im übrigen hat es sich erst ganz zweckmässig herausgestellt, den Eingriff als einen therapeutischen hinzustellen. Dazu kommt noch eine gewisse Einförmigkeit in der Kost, welche sich bei solchen Versuchen nicht ganz vermeiden lässt. Darüber soll weiter unten noch ausführlich gesprochen werden.

Eine weitere Schwierigkeit erwächst daraus, dass man die Umrechnung der Calorienproduction auf die Körpergewichtseinheit bezw. auf den Quadratmeter Oberfläche des Körpers bezieht. Bei den kranken Individuen, die sich auf der einen Seite im Zustande der Adipositas universalis, auf der anderen in jenem der äussersten Abmagerung präsentiren, ist ein Kilo Leibessubstanz etwas sehr schwer Vergleichbares. Noch grössere Schwierigkeiten begegnet die Beziehung der Körperoberfläche auf den Energieumsatz. Man könnte vielleicht denken, dass die Sauerstoffanalyse im eingenommenen Wasser und in den Mineralstoffen neben derjenigen der organischen Nahrungsbestandtheile und dazu die Sauerstoffbestimmung in allen Ausgaben (wiederum inclusive Wasser und Mineralsalzen) die Feststellung des respiratorischen Quotienten ersparen liesse. Aber diese Bestimmungen würden zum Theil sehr beiläufige sein, so dass nur höchst ungenaue Werthe dafür resultiren würden. Ausserdem wäre wiederum höchstens ein Durchschnittswerth für 24 Stunden auf diese Weise zu ermitteln, was den eigentlich hier waltenden Bedürfnissen nicht entspricht. Schliesslich ist eine Erschwerung dieser sowieso sehr mühseligen Arbeiten noch darin gegeben, dass das Menschenmaterial casuistisch dafür nicht leicht zu erlangen ist und dass man sich zunächst mit der Untersuchung eines einzelnen Individuums begnügen muss. Ich kann nicht genug betonen, mit welcher Vorsicht deshalb die Versuchsergebnisse etwa zu generalisiren sind.

Digitized by Google

Specielles über Methodik.

Der Apparat. Bei der Aufstellung des Apparates, der im grossen ganzen nach den Angaben von Rubner construirt war, musste aus technischen und pecuniären Gründen von der Einrichtung kostspieliger Vorrichtungen zur Erhaltung constanter Temperaturen, wie bei der Atwater'schen, im Versuchsraume Abstand genommen werden. Um aber trotzdem dieser Forderung doch möglichst gerecht zu werden, habe ich als Raum, in dem der Apparat aufgestellt wurde, ein mit dicken Steinmauern versehenes, sonst grosses, aber nur einfenstriges gegen Norden gelegenes Zimmer gewählt. Die Luftentnahme für den Respirationskasten selbst erfolgte durch eine am oberen Theil des Fensters angebrachte Oeffnung aus dem Freien. Durch ein 15 cm weites Eisenrohr wurde die Luft auf 4 m weitem Wege durch zwei Schränke und den Respirationsschrank geführt. Diese beiden Schränke, ebenfalls aus dünnem Eisenblech angefertigt, sind luftdicht verschliessbar und dienen unter Anderm dazu, Trockenmittel resp. Eis aufzunehmen, während bei gewöhnlichen Versuchen die Luft direct durch entsprechende Ventilstellung von aussen in den Kasten geleitet werden kann. In meinen Versuchen, welche bei mittlerer Temperatur (17—19 ° C.) durchgeführt wurden, habe ich auf ein starkes Trocknen oder Feuchtmachen der Luft verzichtet. Ich habe die beiden Kasten lieber dazu ausgenützt, die Luft durch dieselben gehen zu lassen. Dadurch, dass in der Nähe derselben ein regulirbarer Gasofen aufgestellt war, war ich nach längerem Probiren, wenigstens im Winter im Stande, die Temperatur des Respirationsraumes und des Versuchskastens selbst innerhalb 24 Stunden auf 1 ° constant zu erhalten.

Weniger leicht war die Erhaltung constanter Temperatur im Sommer; besonders an sonnenklaren Tagen ergaben sich oft Unterschiede der Tag- und Nachttemperatur um 2 bis 3,5°. Die Controlle innerhalb des Schrankes während der ganzen Zeitdauer wurde sowohl durch einzelne Ablesungen als auch durch ein Maximum- und Minimumthermometer geübt.

Die nächste Frage war auf die Grösse des Schrankes, seine innere Einrichtung, sowie auf die Bekleidung des Patienten gerichtet, alles mit besonderer Rücksicht darauf, dass ich es doch mit schwer kranken Menschen zu thun hatte.

Die Ausmasse des im übrigen ganz nach Rubner construirten Respirationskastens betrugen 2 × 1,65 m Bodenfläche : 2 m Höhe. Der Cubikinhalt beträgt also 6,60 cbm. Die Einströmöffnung mündet in eine der unteren Ecken, während der Ausstrom in der schräg gegenüberliegenden oberen sich befindet. Durch 6 eingekittete Fenster dringt Licht in den Raum, ausserdem befindet sich darin eine elektrische Glühlichtlampe.

Da unsere Versuche meist einen grösseren Zeitraum (20 bis 24 Stunden) umfassen sollten, die Patienten aber doch auch unter möglichst normalen Bedingungen zu halten waren, so habe ich mich entschlossen, dieselben sämmtlich im Bettruhe durchzuführen. Ein Krankenbett, das sich in einem solchen Raum befindet, wird nun mancherlei

Digitized by Google

Fehler bedingen; ganz abgesehen von der Adsorption an Feuchtigkeit auch der Expirationsluft wird es insbesondere die Feuchtigkeit der Haut sein, welche durch Kissen und Decken im Versuche selbst stark beeinflusst wird. Eine Möglichkeit, diesen Fehler ganz zu umgehen, habe ich nicht gefunden. So habe ich mich also begnügt, immer möglichst gleiche Verhältnisse zu schaffen und bin mir wohl bewusst, dass die gefundenen Werthe für das Wasser fehlerhaft sind. Selbstverständlich war während jedes Versuches die Luftfeuchtigkeit innerhalb des Raumes durch ein Hygrometer, das wiederholt abgelesen wurde, controllirt worden.

Die Luftzufuhr selbst wurde durch eine mit Elektromotor angetriebene grosse Gasuhr, welche von der Firma Elster in Berlin geliefert war, besorgt. Dieselbe war vorher genau geaicht worden. Sie gestattet einen stündlichen Maximaldurchlass von 72 cbm pro Stunde. Durch Auswechseln der Zahnräder oder Veränderung der Motortouren konnte derselbe nach unten hin noch beliebig variirt werden. Mit der Welle des Motors war die Welle zum Angriff des Quecksilberpumpwerks für die Theilströme verbunden. Die Messung der Theilströme geschah ebenfalls durch kleine, vorher geaichte Elster'sche Gasuhren.

Die Wasserbestimmung wurde in Pettenkofer'schen mit Schwefelsäure beschickten Absorptionsgefässen ausgeführt. Ein Versuch, die doppelte Wägung dadurch zu umgehen, dass ich einen nach Art der Absorptionsapparate für Kohlensäure (Elementaranalyse) construirten Apparat mit Schwefelsäure beschickte, ergab zwar bezüglich der Wasserabsorption vollkommen einwandsfreie Werthe. Es stellte sich jedoch im Laufe eines längeren Versuches innerhalb des Gefässes durch die vermehrte Flüssigkeit ein nicht unerheblicher Widerstand in demselben heraus, der für das gleichmässige Durchstreichen des Theilstromes nicht ohne Bedeutung sein kann, so dass ich wieder zu dem ursprünglichen Verfahren zurückgekehrt bin. Die Kohlensäure wurde in Pettenkofer'schen Röhren, welche mit Barytlauge von bekannter Concentration beschickt waren, absorbirt. Die Lauge wurde sofort nach dem Versuch in cylindrische Gefässe gebracht, absetzen gelassen und von der abgegossenen klaren Flüssigkeit ein aliquoter Theil mit Oxalsäure zurücktitrirt.

Der Apparat wurde in folgender Weise auf seine Fehlergrösse geprüft. Eine Kerze aus Paraffin, welche für solche Zwecke hergestellt ist, wurde auf Centigramme genau gewogen, ein Theil davon zur Kohlenstoffbestimmung verwendet und der Rest derselben unter gleichen Bedingungen der Luftzu- und -abfuhr, wie sie später eintreten sollten, verbrannt. Waren noch geringe Reste des Paraffins unverbrannt, wurde dasselbe zurückgewogen und in Abzug gebracht.

Es ergaben die Elementaranalysen verschiedener Proben des verbrannten Paraffins einen durchschnittlichen Gehalt von 84,64 pCt. Kohlenstoff. Die Analysen stimmten untereinander auf 0,3 pCt. Bei der Verbrennung im Kasten ergaben:

1. 48,43 g Paraffin 148,01 g CO_2, Fehler 1,52 pCt., verlangt 150,29:
2. 49,76 g Paraffin 153,14 g CO_2, Fehler 0,86 pCt., verlangt 154,47:
4. 47,37 g Paraffin 145,21 g CO_2, Fehler 1,22 pCt., verlangt 146,91:

Der durchschnittliche Fehler beträgt also im Mittel 1,2 pCt.

Digitized by Google

Ich führe hier einige Prüfungsresultate anderer Apparate an:

Apparat	Kohlensäure mittlerer Fehler pCt.
Pettenkofer	1,96
Voit	1,76
Leyden & Fränkel	1,58
Stohmann	1,45
Sondén & Tigerstedt	1,16
Atwater	0,54

Nahrung der Versuchspersonen.

Wie schon oben angedeutet wurde, habe ich es für wichtig gehalten, die Versuchspersonen unter möglichst gewohnte Lebensbedingungen zu stellen. Dazu gehört aber auch eine entsprechende Kost. Es genügt für längere Versuchsreihen an kranken Menschen nicht, dieselben bloss als Maschinen aufzufassen, deren Calorienbedürfniss festzustellen und nun die Heizwerthe in einer Form zuzuführen, wie sie gerade für die weitere Laboratoriumsverarbeitung oder zur bequemen Berechnung am geeignetsten erscheinen. Ein Patient muss wirkliche Mahlzeiten bekommen, mit Saucen, Früchten, kurz, mit Zuthaten, welche zwar für die laboratoriumsmässige Verarbeitung nicht immer gerade geeignet erscheinen, aber den Genuss der Mahlzeit erst als solche angenehm machen. Die Schwierigkeiten, welche sich dabei herausstellen, sind hauptsächlich darin gelegen, dass die Zahl der Einzelanalysen bedeutend vermehrt werden muss. Wie ich schon erwähnte, sind die Nahrungsmitteltabellen von König trotz ihrer Ausführlichkeit nur für die ersten tastenden Vorversuche brauchbar.

Nach vielen Versuchen bin ich bei dem Verfahren stehen geblieben, welches, ohne übermässig viel Zeit in Anspruch zu nehmen, trotzdem allen analytischen Anforderungen gerecht wird. Dasselbe beruht im Wesentlichen darauf, dass man von der Gesammtmahlzeit nur zwei Antheile erhält, welche bei vollkommener Gleichmässigkeit in der Mischung Einzelanalysen in exacter Weise gestatten. Ich bin dabei in folgender Weise vorgegangen:

Der Patient erhält in einer Vorperiode vollkommen freie Wahl der Kost. Die einzige Einschränkung besteht nur darin, dass bezüglich der Gemüse nur solche angewendet werden, welche entweder an und für sich trocken (Reis, Erbsen, Bohnen) oder in künstlich getrocknetem Zustande (Dörrgemüse) im Handel erhältlich sind. Die Mahlzeiten, welche der Patient erhält, wurden unter meiner Aufsicht von einer Warteperson hergestellt. Die einzelnen dazu nöthigen Bestandtheile, Butter, Wasser etc. wurden in rohem Zustande genau gewogen. Die Fleischsorten wurden immer möglichst von einem Stück für eine längere Periode vorräthig gehalten. War der Patient ins Stoffwechselgleichgewicht gekommen, so wurde von dem Rohproduct die Hälfte einer ganzen Mahlzeit abgewogen.

Digitized by Google

Das Fleisch darf für diese Zwecke nicht zu sehnig sein, da die spätere Zerkleinerung und Mischung mit den übrigen Trockenbestandtheilen der Nahrung sonst nicht möglich ist. Es wurde Fleisch, Schinken etc. sowie die übrigen fetthaltigen Bestandtheile zuerst im Trockenschrank bei 100° getrocknet, was nach 24 Stunden für die weiteren Zwecke genügend der Fall ist. Die Milch muss selbstverständlich wegen der sich bildenden Haut öfter umgerührt werden. Die Trocknung der Brodsorten macht überhaupt keine Schwierigkeiten. Nach dem Trocknen wurden alle fetthaltigen Bestandtheile im Soxhletapparat extrahirt. Das ätherische Extract wurde auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt. Ein Theil davon zur Kohlenstoff- und Stickstoffbestimmung verwendet, im Uebrigen als Fettantheil der Nahrung berechnet. Die so extrahirten Bestandtheile wurden zusammen mit den übrigen trockenen Nahrungsmitteln in einer Reibeschale etwas zerstossen und hierauf in einer fein mahlenden Kaffeemühle zerrieben. Letztere hat sich besser bewährt, als eine mittels Motor angetriebene Kugelmühle. Wenn die einzelnen Bestandtheile wirklich trocken sind, und die Aetherextraction eine ausreichende war, lässt sich auf diese Weise ein ganz homogenes Pulver herstellen, welches nun nach abermaligem Trocknen bis zur Gewichtssubstanz zur Analyse verwendet werden kann.

Man hat also jetzt von der ganzen Mahlzeit nur zwei Theile, den ätherischen, welcher die Fette, die fettähnlichen und überhaupt die ätherlöslichen Bestandtheile enthält (das ganze Aetherextract ist in den folgenden Versuchen als Fett berechnet), und den trockenen, welcher den Eiweisskörpern und den Kohlehydraten entspricht.

Folgende Bestimmungen wurden nun ausgeführt:

1. Stickstoffbestimmung. Die Stickstoffbestimmung wurde in beiden Antheilen nach Kjeldahl ausgeführt. Zu bemerken ist, dass der ätherische Antheil meist nur ganz geringe Spuren von Stickstoff enthält.

2. Kohlenstoffbestimmung. Vom ätherischen Extract wurde ein abgemessener Theil (1—2 ccm) in ein Porzellanverbrennungsschiffchen gebracht und der Aether erst an der Luft, später im Vacuum verdunsten gelassen. Zu bemerken ist dazu nur, dass die Temperatur dabei eine möglichst niedrige sein muss, weil, wie ja bekannt ist, der verdampfende Aether über die Wände des Schiffchens an der Aussenseite hinwegkriecht. Im Sommer habe ich dabei evtl. wirkliche Eiskühlungen angewendet. Die endgültige Vertreibung des Aethers im Vacuum muss noch mit einiger Vorsicht geschehen, denn wenn noch nennenswerthe Aethermengen im Extract vorhanden sind, wirft die Flüssigkeit Blasen, wodurch natürlich leicht Verluste entstehen können. Die Kohlenstoffbestimmung selbst geschah im Kopfer'schen Verbrennungs-Ofen in der gewöhnlichen Weise.

Die Controllanalysen stimmen hinreichend genau, wenn neben den übrigen Cautelen auch beachtet wird, dass die Flüssigkeit in den Messgefässen wirklich die denselben vorgeschriebene Temperatur hat. Verhältnissmässig geringe Unterschiede derselben ergeben bei dem grossen Ausdehnungscoefficienten des Aethers merkliche Fehler. Der Kohlenstoff

Digitized by Google

im trockenen Theil der Nahrung wurde ebenfalls auf dem Wege der gewöhnlichen Elementaranalyse bestimmt.

In dem trockenen Theil wurden ferner Kohlehydratbestimmungen gemacht. 2—3 g Substanz wurden mit 2 proc. Salzsäure 2 Stunden im Rückflusskühler gekocht. Dabei tritt im allgemeinen eine mehr oder weniger starke Gelbfärbung auf, welche durch einmaliges Aufkochen mit Thierkohle geringer gemacht werden kann. War die Flüssigkeit nicht zu dunkel gefärbt, so wurde sie auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt und die Kohlehydrate als Zucker durch Polarisation bestimmt. Wie ich durch Controllanalysen festgestellt habe, tritt, wenn die Thierkohle mit heissem Wasser nachgewaschen wurde, kein ins Gewicht fallender Fehler dabei ein. Dass bei längerem Kochen mit Thierkohle durch Adsorption von Zucker Verluste eintreten, ist ja bekannt und daher zu vermeiden. In jenen Fällen, wo eine Polarisation nicht möglich war, wurde die Flüssigkeit alkalisch gemacht, filtrirt und nach der Methode von Alihn weiter bearbeitet.

In beiden Antheilen wurde der calorimetrische Werth direct bestimmt. Ich bediente mich dabei der Methode von Berthelot und Stohmann; für den trockenen Antheil bestehen dabei keinerlei Schwierigkeiten. Derselbe wird in Pastillen gepresst und in der Bombe verbrannt. Der ätherische Theil wurde in einer gemessenen Menge auf ein vorher über Phosphorpentoxyd im Vacuum bei 100 ° getrocknetes Celluloseblöckchen aufgetropft, der Aether hierauf im Vacuum verdunstet und das Blöckchen in der gewöhnlichen Weise verbrannt.

Die Behandlung der Ausscheidungsproducte.

Dieselben wurden in der üblichen Weise für die ganze Dauer des Versuches gewonnen. Die darin vorzunehmenden Bestimmungen bezogen sich auf den Stickstoff, den Kohlenstoff und den calorischen Werth des Harns.

Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt. Die Kohlenstoffbestimmung habe ich in jedem einzelnen Falle ausgeführt. Nach einer grossen Reihe von Untersuchungen ist von Atwater, Rubner und anderen darauf hingewiesen worden, dass das Verhältniss von Stickstoff zu Kohlenstoff im Urin auch bei etwas differenter Nahrung im allgemeinen bei normalen Personen ein ziemlich constantes ist. Ich habe an anderer Stelle bereits zu bemerken Gelegenheit gehabt, dass dies für pathologische Verhältnisse durchaus nicht zutrifft und dass deshalb das Rechnen mit einer Standardzahl hier nicht zulässig ist. Die Technik der Kohlenstoffbestimmung ist die von Scholz angegebene gewesen. Der Harn wurde in einem Verbrennungsschiffchen unter entsprechenden Cautelen eingetrocknet und mit Kupferoxyd im Sauerstoffstrom verbrannt, der Kohlenstoff als Kohlensäure gewogen.

Für die Durchführung der calorimetrischen Bestimmungen, welche, wie oben bemerkt, in pathologischen Fällen auch ins Gewicht fallende Schwankungen gegenüber der Rubner'schen Standardzahl aufweisen, habe ich eine kleine Modification angewendet.

Digitized by Google

Das Eintrocknen des Harns auf den Celluloseblöckchen begegnet nämlich mancherlei Schwierigkeiten. Die Ursache dafür ist hauptsächlich darin gelegen, dass bei dem recht langsamen Trocknen bei gewöhnlicher Temperatur auch im Vacuum leicht eine Zersetzung des Harns eintritt, welche bei höherer Temperatur natürlich noch eher stattfindet. Ich habe daher für die Trocknung den unten skizzirten Apparat angewendet.

Derselbe besteht aus einem etwa 4 cm im Durchmesser enthaltenden, 24 cm langen Glasrohr R^1. Dasselbe ist in der Mitte mit 2 Ansätzen A^1 und A^2 versehen. Bei A^1 ist ein Kühler eingefügt, bei A^2 ein Kolben aus Kupfer. In das Rohr ist ein zweites Rohr R^2 dicht eingefügt. Dieses ist an der einen Seite ausgezogen und wird mit diesem Ende an eine gutziehende Wasserluftpumpe angeschaltet. Ein drittes Glasrohr R^3

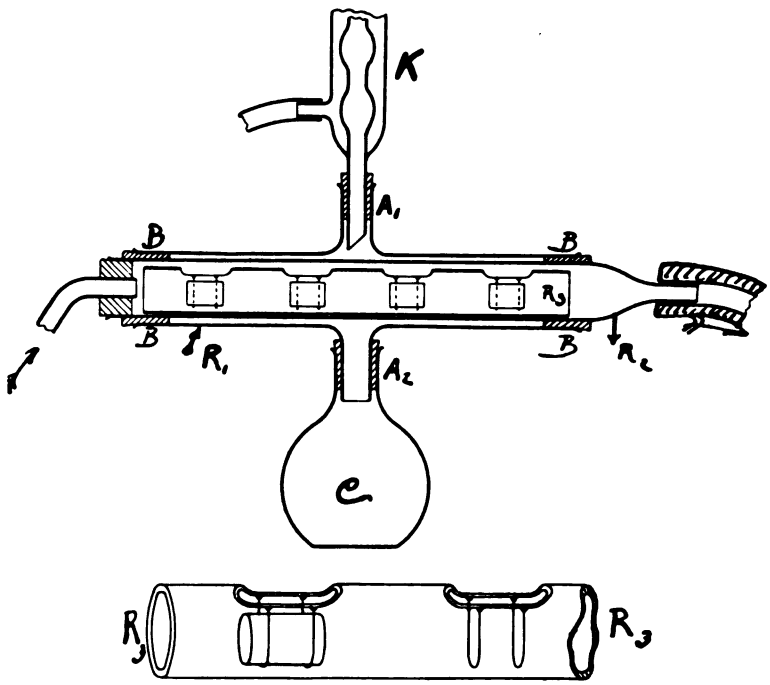


Fig. 1.

dient zur Aufnahme der zu trocknenden Celluloseblöckchen. Das Rohr hat zu diesem Zwecke eine Reihe von Oeffnungen, welche eine Aufhängevorrichtung aus ganz dünnem Platindraht aufweisen. Das Rohr, welches mit Blöckchen beschickt ist, wird in das Rohr R^2 eingefügt. In den Kupferkolben C kommt eine Mischung von Alkohol und Aether, welche im Wasserbade zum Sieden erhitzt wird und nun dampfförmig in den Zwischenraum zwischen R^1 und R^2 aufsteigt und denselben erwärmt. Je nach dem Mischungsverhältniss von Alkohol und Aether lässt sich die Temperatur in dem Trockenraum beliebig zwischen 36 und 39 ° C. vorher genau reguliren. Ist das Rohr mit den Blöckchen eingeschoben, wird bei D mittels eines Druckschlauches die Verbindung mit der Schwefelsäurewaschflasche zur Aussenluft hergestellt.

Digitized by Google

Der Gebrauch des Apparates geschieht in der Weise, dass auf die vorher getrockneten und gewogenen Blöckchen je 1 ccm Harn aufgeträufelt wird und das Rohr R^3 nun an seine gehörige Stelle gebracht wird. Es ist zweckmässig, das Vacuum nicht sofort ein möglichst vollständiges werden zu lassen, sondern erst allmählich damit anzusteigen, da sonst die Flüssigkeit aus dem Celluloseblock durch die darin noch enthaltene Luft zu rasch ausgetrieben und abtropfen würde. Nach etwa 10 Minuten wird ein Quetschhahn an der Schwefelsäurewaschflasche so weit geschlossen, dass nunmehr ganz kleine Spuren von Luft hindurchstreichen können. Dies hat sich als vortheilhafter erwiesen, als ein absolutes Vacuum. Die trockene Luft streicht in einem verhältnissmässig recht stark verdünnten Raum über die Celluloseblöckchen an allen Seiten hinweg. Das Trocknen geschieht dabei sehr rasch, sodass man nach etwa einer Stunde wieder eine neue Portion von Harn auftropfen kann. Nach 5 Stunden sind, obwohl die Temperatur 45 ° kaum zu überschreiten braucht, wobei also eine Zersetzung des Harns so gut wie ausgeschlossen ist, die Blöckchen zur Verbrennung fertig. Ich habe den Apparat übrigens auch in der Weise geprüft, dass ich die durch das Rohr gestrichene Luft durch eine gemessene Menge von $^1/_{10}$ Normalsäure gehen liess; etwa abgegebene Spuren von Ammoniak hätten sich dabei bei der Gegentitration mit Sicherheit zeigen müssen, was aber nicht der Fall war.

Ich habe versucht, den Koth in der üblichen Weise mit Karmin abzutrennen, da die Abgrenzungen mit Kohle, Knochen etc. für meine Bestimmungen, welche ja auch Kohlenstoffanalysen umfassten, nicht geeignet waren. Das Verfahren führt jedoch häufig nicht zu dem gewünschten Ziele und so habe ich, wenn nicht ganz bestimmte Gründe vorlagen, die später aus den einzelnen Versuchen hervorgehen, an Tagen, wo die Patienten gleiche Nahrung bekommen hatten, immer den Koth von 4 Tagen genommen und für den einzelnen Tag berechnet, wobei Abgrenzungsfehler doch weniger ins Gewicht fallen. Im getrockneten Kothe wurden ausser den Stickstoffbestimmungen nach Kjeldahl noch calorimetrische Bestimmungen und Kohlehydratanalysen gemacht. Letztere in derselben Weise, wie bei der Nahrung.

Versuchsresultate.

1. Tuberculinfieber.

Versuchsperson 1, Fräulein K., 15 Jahre alt, bietet in ihrer Vorgeschichte nichts, was für den vorliegenden Versuch von Belang wäre. Sie suchte wegen Schmerzen in der rechten Schulter und Husten die Klinik auf. Die Aufnahme erfolgte 14 Tage vor Beginn der Versuche, während dieser Beobachtungszeit war die Kranke stets fieberfrei.

Die Kranke ist von mittlerer Körpergrösse, grazilem Knochenbau, die Hautdecken sind blass, nicht auffallend trocken. Das Fettpolster ist nicht sehr reichlich, aber jedenfalls besteht nicht eine stärkere Abmagerung. Die Tonsillen sind ein wenig vergrössert, Rachenmandel ist vorhanden. Die Kranke bietet überhaupt im Ganzen das Bild eines Menschen mit lymphatischem Habitus. Die Untersuchung der Lungen

Digitized by Google

lässt über der rechten Spitze eine deutliche Schallabschwächung erkennen. Auscultatorisch verschärftes In- und Exspirium, an dieser Stelle nirgends Rasseln, an den übrigen Theilen der Lunge und den sonstigen Organen normaler Befund. Die Patientin hat etwas trockenen Husten, niemals Auswurf. Der Urin ist frei von Eiweiss und anderen pathologischen Bestandtheilen, der Stuhl ist regelmässig. Im Röntgenbilde zeigt sich am Schirm zwar kein deutlicher Infiltrationsschatten, wohl aber merklich vergrösserte Hilusdrüsen.

Die Kranke wird bei gemischter Kost, bestehend aus Fleisch, Schinken und Gemüsen, innerhalb 6 Tagen in Stickstoffgleichgewicht gebracht. Zweimal 24 Stunden vor dem Versuche wird die Körpertemperatur zweistündlich in der Achselhöhle gemessen. Dieselbe schwankte zwischen 36,2 und 37,1.

In diesem sowie in allen folgenden Versuchen auch an den anderen Personen, war die Verabreichung der Mahlzeit immer zur selben Zeit geschehen. Die Hauptmahlzeit wurde um 11 Uhr 30 Minuten Mittags, noch ausserhalb des Respirationskastens gereicht. Um 12 Uhr wurde der Versuch begonnen. Eine zweite, kleinere Mahlzeit, meist nur aus einem Brötchen mit Butter und etwas Schinken bestehend, erhielt die Patientin um 6 Uhr Abends. Um 9 Uhr Morgens wurde der Versuch beendigt. Seit der letzten Mahlzeit waren also noch 12 Stunden verflossen, sodass angenommen werden konnte, dass dieselbe wenigstens zum allergrössten Theile resorbirt worden war. Der Urin wurde noch bis 12 Uhr Mittags gesammelt.

Aus der folgenden Tabelle ist die Temperatur und Feuchtigkeit innerhalb und ausserhalb des Respirationsraumes ersichtlich.

Datum	Temperatur, Aussen-Raum	Temperatur im Kasten	Feuchtigkeit im Kasten
17. 8.	17—19° C.	18—20° C.	65—75 pCt.
19. 8.	17,5—20° C.	19—21° C.	65—78 „
21. 8.	17—19,5° C.	18—20,5° C.	70—80 „
23. 8.	18—20° C.	19—21° C.	65—77 „

Demnach schwankte die Temperatur innerhalb des Kastens in den einzelnen Versuchen im höchsten Falle am 21. 8. um 2,5°. An und für sich war die Temperatur keine übermässig hohe. In den drei ersten Tagen, an welchen sich die Patientin noch nicht unter Tuberculineinwirkung befand, waren die Temperaturen untereinander nahezu identisch, so dass wenigstens in dieser Beziehung die einzelnen Versuchstage sicher vergleichbar sind. Auch der Fiebertag weist keine wesentlichen Differenzen gegenüber den vorigen auf. Welche Schlüsse ich aus den Versuchsergebnissen ziehe, wird weiter unten mitgetheilt werden.

Bezüglich des Fiebertages ist noch Folgendes zu bemerken: Die Patientin erhielt um 11 Uhr Vormittags 0,004 g Koch'sches Alttuberculin subcutan injicirt. Während des Versuches hat die Patientin niemals irgend ein auffallendes Gefühl von Unwohlsein oder stärkerer Hitze empfunden. Ihre Körpertemperatur bewegte sich in folgender Weise:

Digitized by Google

12 Uhr	. . 36,4°	7 Uhr	. . 38,4°
1 „	. . 36,5°	8 „	. . 38,0°
2 „	. . 36,5°	9 „	. . 37,8°
3 „	. . 36,8°	10 „	. . 37,1°
4 „	. . 37,0°	5 „ früh	. 36,5°
5 „	. . 37,2°	6 „ „	. 36,6°
6 „	. . 37,1°	7 „ „	. 36,2°

Da es unbedingt nothwendig war, in den Beobachtungstagen vom 17. bis 23. August jeden zweiten Tag ausfallen zu lassen, während welcher selbstverständlich die Patientin im Bett gehalten und genau mit derselben Nahrung versehen wurde, wobei also trotzdem nicht eine ununterbrochene Reihenfolge vorliegt, ist für den Vergleich der einzelnen Tage eine grosse Reserve geboten.

Anders ist aber ein solcher Versuch beim kranken Menschen kaum ausführbar.

Es fällt in den Fiebertag (23. Juli) der Anstieg der Temperatur. Dieses Intoxicationsfieber ist ein recht geringfügiges; die höchste nur wenige Stunden andauernde Exacerbation betrug 38,4°.

Das Körpergewicht der Patientin verhält sich innerhalb der eine Woche umfassenden Versuchsperiode fast unverändert.

Die Stickstoffbilanz ist an den dem Fiebertag vorausgehenden Tagen in geringem Grade wechselnd, vom 17. bis 21. befand sich die Patientin nahezu im Stickstoffgleichgewicht. Die Kohlenstoffbilanz ist etwas stärker positiv, vom 17. bis 21. Juli wurden 200 g Kohlenstoff zurückbehalten. Rechnen wir, dass der Kohlenstoff als Fett im Körper angelegt ist, und schätzen wir den mittleren C-Gehalt der thierischen Fette zu ungefähr 76 pCt., so würde dies einen Ansatz von 380 g Fett bedeuten. Dieser Ansatz kann durch das Verhalten des Gewebswassers leicht compensirt worden sein, so dass das Körpergewicht unverändert erscheint. Die gesammte Calorienproduction hält sich an den drei ersten Tagen auf fast gleicher Höhe, pro Kilogramm Körpergewicht beträgt dieselbe 43 Calorien. Das entspricht also durchaus gewöhnlichen Verhältnissen, die aus Eiweiss herrührenden Calorien betragen 15—19 pCt., was ebenfalls innerhalb normaler Grenzen fällt.

Der Stickstoffumsatz am Fiebertag erscheint nun im Verhältniss zu denVortagen um ungefähr 40 pCt. gestiegen. Auch am Ende des Fiebertages ist das Körpergewicht der Patientin kaum merklich verändert.

Die Wasserbilanz an den ersten Tagen ist weder stark positiv noch negativ. Ganz so verhält es sich am Fiebertag. Auf diese Zahl ist jedoch nicht viel zu geben, weil die Harnexcretion sehr ungleichmässig war. Jedenfalls hatte eine Wasserretention nicht nachweislich stattgefunden. Leider ist die Wasserstoffbestimmung in den Nahrungsmitteln nicht ausgeführt worden.

Versuchsperson 2. Fräulein H., 18 Jahre alt, Arbeiterin. Die Vorgeschichte der Kranken ist ohne Belang. Mehrere Wochen vor ihrer Aufnahme in die Klinik erkrankte die Patientin mit Schmerzen in der rechten Brustseite und Fieber. Bei ihrer Aufnahme in die Klinik war

Digitized by Google

Tabelle I.

Tuberculinfieber.

Datum	Einnahmen: Eiweiss in g	Kohlehydrat in g	Fett in g (Aetherextract)	N in g	C in g	Eiweiss pro kg Körpergewicht	Summe der Calorien direct bestimmt	Ausgaben: Urin-N in g	Koth-N in g	N-Bilanz	Respiration-C in g	Koth-C in g	Harn-C in g	Summe-C	C-Bilanz	Eiweiss-C	Fett-C	Eiweiss-Calorien	Fett-Calorien	Summe Calorien	Eiweiss-Cal. in pCt.	Körpergewicht	
1. Patientin, Frieda K.																							
17. 8.	93	420	64	15	264	2,1.	2595	15,1	0,8	—0,9	172	9,4	8,0	189	+92	47	142	377	1747	2124	17	46,1	—
19. 8.	93	420	64	15	264	2,1	2595	14,7	0,8	—0,5	193	9,4	8,2	210	+54	47	163	367	2006	2373	15	46,2	—
21. 8.	93	420	64	15	264	2,1	2595	(9,2	1,1	+4,7)	196	11,1	6,6	213	+51	—	—	—	—	—	—	—	Bei diesem Versuch liegt wohl ein Verlust an Harn vor. Daher wurden die weiteren Werthe nicht gerechnet.
Tuberculinfiebertag.																							
23. 8.	93	420	64	15	264	2,1	2595	19,7	1,1	—5,7	189	11,1	11,3	211	+53	63	148	492	1821	2313	21	45,9	—
2. Patientin, Fräulein H.																							
11. 8.	88	392	81	14,5	249	1,8	2430	13,2	1,5	—0,2	195	13,4	9,1	217	+32	42	165	330	2041	2371	14	49,0	—
13. 8.	88	392	81	14,5	249	1,8	2430	17,1	1,5	—4,1	203	13,4	12,7	239	+10	54	185	425	2277	2702	15	48,6	—

Digitized by Google

sie fieberfrei und auch 6 Tage vor Beginn des Versuches konnte keine Temperaturerhöhung festgestellt werden. Aus dem Status der Patientin soll hier nur mitgetheilt werden, dass dieselbe die Erscheinungen einer Pleuritis sicca der rechten Seite darbot. Die Versuchsbedingungen waren im Uebrigen genau dieselben, wie bei der erstgenannten Patientin. Das Tuberculinfieber war auch hier nur ein kurzdauerndes. Aus rein äusserlichen Gründen, die Patientin gab sich nur ungern zu diesen Versuchen her und war auch bezüglich der Nahrungsaufnahme nicht ganz zuverlässig, wurden nur zwei Versuche gemacht, die wie aus der Tabelle ersichtlich, ähnliche Schlussfolgerungen, wie die erste zulassen.

Aus den Bestimmungsgrössen der beiden vorstehenden Versuche geht hervor:

1. Die gesammte Calorienproduction braucht bei einer febrilen Temperatursteigerung mässiger Höhe und verhältnissmässig kurzer Dauer überhaupt nicht gesteigert zu sein.

2. Die Eiweisscalorien verdrängen im Stoffwechsel dieser beiden fiebernden Personen stickstofffreies Material, so dass der relative Stickstoffumsatz um bis ca. 70 pCt. gesteigert sich darstellt.

3. Eine Wasserretention bei so kurzdauerndem Fieber braucht wenigstens in den Daten des Stoffwechsels nicht ersichtlich zu werden.

4. Der calorische Werth des Harns in Beziehung gebracht zum ausgeschiedenen Stickstoff und die Relation N : C spricht dafür, dass im Harn der fiebernden Versuchspersonen mit der vermehrten Harnstoffausscheidung ein Zurücktreten anderer C-haltiger Moleküle eingetreten ist, welche vorher am Brennwerth des Harns betheiligt sind.

Was speciell den zweiten Punkt, die vermehrte Stickstoffausscheidung betrifft, so gilt eine ausnahmslose Steigerung der Stickstoffausscheidung in den infectiös febrilen Processen des Menschen und den experimentellen Infecten seit Vogel's und Traube's Untersuchungen als eine der sichersten Thatsachen der Stoffwechselpathologie. Es bilden insbesondere auch Senator's Beiträge vom Jahre 1870 einen Markstein in der Geschichte des Fieberstoffwechsels. Staehelin hat nun in einer neuen, wichtigen Untersuchung des Stoffwechsels und des febrilen Energieverbrauchs, welche an einem surrakranken Hunde im Pettenkofer-Apparat ausgeführt worden ist (bei der Surra findet ein besonders rascher Kräfteverfall statt), die Beobachtung gemacht, dass in der ersten Fieberperiode die Stickstoffausscheidung im Harne zunächst die Stickstoffaufnahme nur wenig überstieg. Eine stärkere Mehrausscheidung von Stickstoff begann erst an dem Tage, als das Fieber continuirlich hoch wurde, während an den Tagen mit Fieberremission die Erhöhung noch gering blieb. Der spätere Verlauf interessirt uns hier nicht, weil das Tuberculinfieber in unserem Falle nur ein kurzdauerndes ist. Staehelin fand aber bei seinem Versuchsthiere, dass neben dem erhöhten Eiweissumsatz in annähernd gleichem Verhältnisse auch die Oxydationsprocesse im Ganzen erhöht sind, bezw. dass an dieser Erhöhung auch die Fettverbrennung theilnimmt. Ausser der Arbeit von Staehelin liegt nur noch eine brauchbare einschlägige Arbeit von May vor. Diese Arbeit weist aber zahlenmässige Differenzen in den Versuchsergebnissen

Digitized by Google

gegenüber derjenigen von Staehelin auf. Eines der Versuchsthiere (Kaninchen) zeigte allerdings gleichfalls eine bedeutende Erhöhung auch der Fettzersetzung im Fieber, bei den anderen Versuchsthieren ist blos eine Tendenz hierzu zu erkennen; aber der Ausschlag ist lange nicht so erheblich. Diese Unterschiede haben schon die Annahme nahegelegt, dass sich die einzelnen Infecte in dieser Beziehung wechselnd verhalten, dass sie einen verschiedenen specifischen Einfluss auf den Stoffwechsel ausüben.

Es ist immerhin von Interesse, dass eine fieberhafte Erkrankung, wie die Surra, welche beim Hunde eine starke Einwirkung auf das Körpergewicht aufweist und ziemlich lange dauert, durch eine Erhöhung auch der Fettverbrennung hervorgerufen ist. Es ist jetzt, nach der Arbeit von Staehelin, vollständig ausgeschlossen, dass die febrile Consumption etwa blos die Folge von Inanition ist, resp. von ungenügender Nahrungszufuhr herrührt. Und dass die Vermuthung eines differenten Verhaltens der verschiedenen Fieber berechtigt ist, beweisen evident meine Versuche mit dem Tuberkulinfieber, bei denen die Eiweisscalorien die andern Brennstoffe verdrängen, ohne dass die Gesammtoxydationen sichtlich erhöht sind. Ich habe im Vorstehenden bei den Versuchen von May und Staehelin nur von Eiweiss und Fett gesprochen. Natürlich sind im Körper meiner Patienten auch Kohlehydrate verbrannt worden.

Ein Fehler in meinen beiden Versuchen besteht darin, dass der dem Fieberanfall folgende Tag nicht mit einbezogen werden konnte; denn sowohl nach den Ergebnissen des Thierexperimentes, als auch nach klinischen Erfahrungen ist es sehr gut möglich, dass die Stickstoffausscheidung auch an diesem Tage abnorm hoch gewesen sein kann. Meine Stickstoffzahlen geben also vermuthlich das Minimum an.

Man muss somit zwischen infectiösen (infectiös toxischen!) Fiebern, welche den Eiweissstoffwechsel nur in demselben Verhältniss wie den Gesammtstoffwechsel erhöhen, und zwischen solchen unterscheiden, wo bloss ein erhöhter Eiweisszerfall vorliegt, den man wenigstens bisher durch die Bezeichnung toxogen charakterisirt hat.

Was den ersten Punkt, die gesammte Calorienproduction anbelangt, so ist mittels des Zuntz'schen Verfahrens gefunden worden, dass der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureabgabe bei fiebernden Menschen die normalen Werthe mehr oder weniger bedeutend, um 20—70 pCt. übertreffen können. Daneben giebt es jedoch nach den Erfahrungen von Kraus und Löwy auch solche, wo die auf Grund der Bestimmungsgrössen des Gaswechsels geschätzten Oxydationen gar nicht von der Norm abgewichen sind, ja selbst, wie Kraus, Robin und Binet constatirten, unter der Norm standen. Im Allgemeinen darf man annehmen, dass wenigstens auf der Höhe acuter Fieber die Oxydationen in der Mehrzahl aller Fälle gesteigert sind. Es ist durchaus nicht nothwendig, und nach ebenfalls mit dem Zuntz'schen Verfahren gemachten Untersuchungen von Kraus gar nicht wahrscheinlich, dass in allen Fällen von Tuberculinfieber die gesammte Calorienproduction sich ähnlich verhält. Aber es ist immerhin interessant, dass bei einem mässigen Intoxikationsfieber dieser Art eine solche Erhöhung nicht nothwendig eintritt. Dies

Digitized by Google

spricht entschieden dafür, dass die Temperaturerhöhung und der Stoffzerfall bezw. die Calorienproduction nebeneinander einhergehen, resp. dass eine Temperaturerhöhung nicht unbedingt an eine Erhöhung der Calorienproduction geknüpft ist.

2. Versuche an einem Myxödemkranken.

Der Kranke, Gustav D., 39 Jahre alt, Ziegelarbeiter, stammt aus der Mark Brandenburg. Hereditäre Verhältnisse ohne Belang. Im Jahre 1903 soll Patient angeblich eine Nierenentzündung gehabt haben. Genaues über diese Erkrankung lässt sich nicht feststellen, sicher ist nur, dass er damals starke Schwellungen oder blutigen Urin nicht gehabt hat. Die gegenwärtige Erkrankung besteht schon ziemlich lange; seit etwa 2 Jahren schon fühlt sich der Patient zunehmend schwächer, er leidet viel an Kälte und hat grosses Schlafbedürfniss, ist theilnahmslos geworden, die geschlechtliche Potenz hat stark abgenommen. Zugleich bemerkte der Patient, dass er Schwellungen diffuser Art im Gesicht und am Körper bekam. Die Haut wurde in ihrem Aussehen auch verändert, bei seiner Aufnahme in die Klinik war vor allem das Hautcolorit auffallend. Besonders im Gesicht und an den Händen war die Haut eigenthümlich glasig und zeigte dabei einen Stich ins Gelbliche. Stärkere Oedeme sind nirgends vorhanden. Auf der Brust ist die Haut leicht schuppend. Der erste Eindruck des Patienten war der eines schwer Anämischen oder Nephritikers. Die Untersuchung des Blutes jedoch ergab vollständig normalen Befund. Der Urin zeigte während des ganzen Aufenthaltes niemals Eiweiss oder irgend ein Nierensediment. Die Schilddrüse war kaum merklich zu tasten. Es war höchstens ein strangartiges Gebilde zu fühlen, das vielleicht als Rest derselben angesehen werden konnte. Die Brust- und Baucheingeweide ergaben bei der Untersuchung normalen Befund. Das Nervensystem bietet nichts Besonderes. Die Gründe, welche uns zur Diagnose Myxödem bestimmt haben, waren folgende:

1. die ganz typische Hautveränderung,
2. die allgemeine Kachexie,
3. (das Fehlen oder doch zum Mindesten) die starke Reduction der Schilddrüse,
4. die veränderte Psyche.

Drei Wochen nach seiner Aufnahme in die Klinik war der Patient annähernd im Stickstoffgleichgewicht. Am 8. März wurde er zum ersten Male in den Pettenkofer-Apparat gebracht. Die Versuchsanordnung war dieselbe wie in den früheren oben mitgetheilten Fällen. Die Temperatur der Luft war etwas niedriger, 16—18 ° C.

Als Schilddrüsenpräparat verwendete ich die Tabletten von Burroughs Wellcome & Co.

Aus der zugehörigen Tabelle II ist folgendes zu ersehen: Der Myxödemkranke hat zufällig dasselbe Körpergewicht wie die erste Patientin. Er muss leider mit Rücksicht auf sein grosses subjectives Nahrungsbedürfniss Nährstoffe von hohem Calorienwerth 2600—2700 bewilligt bekommen. Patient liebt besonders Fett. Die Stickstoffzufuhr betrug

Digitized by Google

Tabelle II. Gustav D. — Myxödem.

Datum	Zufuhr: Eiweiss in g	Kohlehydrat in g	Fett in g	N in g	C in g	Eiweiss in g pro kg Körpergewicht	Summe Calorien direct bestimmt	Ausfuhr: Urin-N in g	Koth-N in g	N-Bilanz	Respiration-C in g	Koth-C in g	Harn-C in g	Summe-C	C-Bilanz	Eiweiss-C	Fett-C	Eiweiss-Calorien	Fett-Calorien	Calorien-Summe	Eiweiss-Cal. in pCt.	Körpergewicht	Bemerkungen
Normal-Tag.																							
8. 3.	50,6	—	—	8,1	224	1,1	2605	5,4	1,4	+1,3	188	37	3,1	228	—4	17,2	211	135	2597	2732	4,9	47,5	Am 9., 10. und 11. 3. je 3 Tabletten. Am 12. 3. 5 Tabletten. Vom 12. bis 17. fällt zuerst das Körpergewicht noch um 0,8 kg, steigt dann wieder auf 47. (Tägl. 3 Tabl.) Vom 19. ab 24 Tage Pause. Am 15. 4. wieder 5 Tabletten.
Tyreoidea-Wirkung.																							
12. 3.	64	—	—	10,3	251	1,4	2715	7,2	1,6	+1,5	360	15,0	5,3	417	—166	23,0	391	180	4813	4993	3,6	46,1	
Eiweisszulage.																							
17. 3.	90,6	—	83	14,5	243	1,9	2570	9,4	1,1	+4,0	266	7,6	7,3	281	—38	30	251	235	3077	3312	7,1	47,0	
Eiweissentziehung.																							
19. 3.	35,6	—	—	5,7	250	0,7	2785	7,1	1,1	—2,5	258	9,4	5,1	272	—22	23	249	177	3064	3241	5,5	46,2	
Normal-Tag.																							
14. 4.	54	—	—	8,6	237	1,1	2695	6,2	1,7	+0,7	269	13,6	4,9	287	—50	20	257	155	3063	3218	4,8	47,9	
Tyreoidea-Wirkung.																							
15. 4.	54	—	—	8,6	237	1,1	2695	6,6	1,7	+0,3	344	13,6	5,1	363	—126	21	342	163	4210	4373	3,7	46,8	

Digitized by Google

am Normaltag (8. März) 8 g. Die Ausscheidung 5,4 g im Harn, die Stickstoffbilanz war also plus 1,3. Diese starke positive Bilanz ist nicht unser Verschulden: der Kranke wollte sich mit weniger Fleisch, bezw. mit weniger Nahrung überhaupt, durchaus nicht zufrieden geben. Es war mir natürlich von vornherein bekannt, dass das Myxödem ein sehr geringes Stickstoffbedürfniss hat, aber weiter als bis zu einer Eiweisszufuhr von nur 1,1 g pro Kilogramm Körpergewicht konnte der Patient nicht herabgebracht werden, ebenso bestand er auf grosser Calorienzufuhr überhaupt. Die Kohlenstoffbilanz war — 4, der Patient ist also im Kohlenstoffgleichgewicht. Die Calorienproduction ist hoch, sie beträgt 2732, diese hohe Production beruht natürlich vor allem auf der starken Zufuhr von Fett und Kohlehydrat. Die Eiweisscalorien sind bemerkenswerther Weise mit 4,9 pCt. betheiligt.

Der Patient bekam darauf 5 Tage hindurch reichlich Schilddrüsenstoffe, bei fast gleicher Calorienzufuhr, abgesehen von etwas mehr Eiweiss, welches er dringend forderte. In den Ausscheidungen finden wir am 4. Tage der Thyreoideawirkung bezüglich des Stickstoffs keine Aenderung. Die Ausscheidung steigt im Verhältniss zur Zufuhr, die Bilanz bleibt gleich positiv. Die Kohlenstoffbilanz wird stark negativ. Die Calorienproduction ist im Ganzen auf 4993, also um 83 pCt. gestiegen. An dieser Steigerung betheiligen sich im gleichen Verhältniss die Eiweisscalorien, deren procentige Menge nunmehr bloss 3,6 beträgt. Dieses niedrige Verhältniss von Eiweisscalorien ist abgesehen von der hohen Steigerung des gesammten Energieverbrauchs das Wichtigste des Versuches. Das Körpergewicht sank von 47,8 kg am 11. März auf 46,1 kg.

Abweichende Zusammensetzung der Nahrung, wobei die gesammte Calorienzufuhr annähernd die gleiche blieb, Eiweisszulage, Eiweissentziehung, ändern nur insofern etwas, als die Stickstoffbilanz negativ wird, die Eiweisscalorien bei reicher Zufuhr zunehmen. Im weiteren Verlauf der Schilddrüsenbehandlung geht die Calorienproduction sehr merklich zurück, hält sich aber gleichwohl hoch über der Norm.

Nach dem 19. März folgt eine Pause und dann nochmals ein Normal- und ein Schilddrüsenversuch, der im Wesentlichen das Gleiche ergiebt. Der Thyreoidea-Versuch fällt hier auf den ersten Tag der Behandlung. Es ist bemerkenswerth, dass gleichwohl eine starke Betheiligung des Eiweisses an der Verbrennung nicht zu bemerken ist.

Die Schilddrüsenbehandlung hat bei dem Patienten, der jedenfalls nur geringe Mengen von Eiweiss (allerdings neben reichlichen sonstigen Nahrungsstoffen) bekam, keinen Stickstoffverlust verursacht. Die hohe Gesammtcalorienproduction fällt vor allem dann auf, wenn man dieselbe mit dem mittels des Zuntz'schen Verfahrens untersuchten, nüchtern Gaswechsel der Myxödematösen vergleicht. Man muss aber berücksichtigen, dass es sich hier um einen gefütterten Patienten handelt und dass ich den gewohnten Bedürfnissen desselben in dieser Richtung Folge leisten musste und wollte.

Digitized by Google

Aus diesen Versuchen geht schliesslich hervor:

1. Die Calorienproduction des Myxödematösen richtet sich beim gefütterten Kranken nach der Nahrungszufuhr; auffallend bleibt der geringe Stickstoffumsatz, auch bei Berücksichtigung der grossen Nahrungszufuhr überhaupt.

2. Auf Zufuhr von Schilddrüsenstoffen geht die Calorienproduction ganz ungeheuer in die Höhe. Dabei treten aber die Eiweisscalorien eher noch weiter zurück.

3. Versuche an einer Basedowkranken.

Bertha S., 21 Jahre alt, von früheren Krankheiten nichts von Belang zu berichten. Seit 2 Jahren merkt Patientin, dass ihr Hals dick wurde. In letzterer Zeit hat die Kranke auch häufig heftiges Herzklopfen. Sie ist abgemagert und giebt an, leichter erregbar zu sein als vorher.

Status bei der Aufnahme in die Klinik:

Patientin ist klein, gracil gebaut, Fettpolster gering, die Hautdecken besonders an den Handflächen sind feucht. Es besteht ein sehr deutlicher Exophthalmus. Pupillendifferenz ist nicht vorhanden. Die Schilddrüse ist in allen 3 Antheilen ziemlich stark vergrössert. An den ausgestreckten Fingern ist ein kleinschlägiger Tremor sichtbar. Die Lungen ergeben normalen Befund. Das Herz ist nach beiden Seiten hin etwas vergrössert, über allen Ostien sind Geräusche hörbar. Eine Accentuation des zweiten Pulmonaltons besteht nicht. Während der Beobachtung auf der Klinik hielt sich die Körpertemperatur immer innerhalb normaler Grenzen, der Urin war frei von pathologischen Bestandtheilen. Die Kranke litt also, wie aus dem Gesagten hervorgeht, an Morbus Basedowii, der zwar sehr deutlich ausgesprochen, aber nicht besonders hochgradig war.

Bezüglich der Versuchsbedingungen im Allgemeinen kann ich auf die vorhergehenden Versuche hinweisen. Die Temperaturen während der Versuche bewegten sich zwischen den einzelnen Versuchstagen innerhalb des Pettenkofer-Kastens zwischen 16 und 19 ° C. Die Temperaturschwankungen an den einzelnen Versuchstagen differirten um höchstens 2,5°.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, wurden die Versuche in mehreren Perioden ausgeführt. Eine erste Periode ohne Schilddrüsenfütterung umfasst etwa 10 Tage. Dabei stellt sich, was seit den Untersuchungen von Scholz bekannt ist, heraus, dass ein eigentliches Stoffwechselgleichgewicht solcher Kranken kaum erreichbar ist, indem insbesondere der Stickstoffumsatz nicht unbeträchtlichen Schwankungen unterliegt. Aus dieser Periode sind Respirationsversuche im Pettenkofer-Apparat am 15. und 17. verzeichnet. Am 16. hat die Patientin nicht im Pettenkofer geathmet.

Das Körpergewicht vom 15. bis 17. bewegt sich zwischen 45,1 und 46,4 kg. Auch diese Schwankungen sind etwas Gewöhnliches.

Die Körpertemperatur war normal. Das nervöse Verhalten in mässigem Grade wechselnd.

Die Stickstoffausgabe (Harn und Koth) differirt um 1 g. Die im Harn beinahe um 1,5 g. Die Stickstoffbilanz an dem einen Versuchs-

Digitized by Google

Tabelle III.
Morbus Basedowii. Patientin Bertha S.

Datum	Zufuhr: Eiweiss in g	Kohlehydrate in g	Fett in g	N in g	C in g	Eiweiss in g pro kg Körpergewicht	Summe der Calorien direct bestimmt	Ausfuhr: Urin-N	Koth-N	N-Bilanz	Respirations-C	Koth-C	Harn-C	Harn-Calorien	Eiweiss-C	Fett-C	Fett-Calorien	Eiweiss-Calorien	Serum der Calorien	Eiweiss-Cal. in pCt.	Körpergewicht in kg	Bemerkungen
Ohne Schilddrüse.																						
15. 5.	80,0	350	97	13,2	269	1,8	2759	11,7	2,2	— 0,7	223	23,4	7,1	102	37,4	193	2373	292	2665	12,3	45,1	
17. 5.	80,0	370	97	13,2	269	1,7	2759	10,3	2,3	+ 0,6	229	17,0	6,1	89	32,9	202	2474	257	2731	9,4	46,4	
17. 6.	87,5	362	95	14,5	274	1,8	2811	12,1	1,7	+ 0,7	302	14,7	9,4	107	38,7	272	3352	315	3666	8,6	48,2	
19. 6.	87,5	362	95	14,5	274	1,8	2811	12,0	1,1	+ 1,4	269	19,3	8,7	109	38,6	244	3004	314	3318	9,6	47,5	
Schilddrüsentage.																						
21. 6.	87,5	362	95	14,5	274	1,8	2811	11,9	3,2	— 0,6	252	23,0	7,0	94	38,1	221	2721	309	3030	10,1	47,3	4 Tabletten pro Tag
23. 6.	87,5	362	95	14,5	274	1,8	2811	12,3	2,4	— 0,2	246	23,0	8,1	113	42,5	212	2610	319	2929	10,9	47,0	
Kohlehydrat-Fettzulage, Eiweissentziehung.																						
29. 6.	35,0	396	108	5,6	258	0,7	2715	10,2	0,7	— 5,3	219	19,0	8,2	103	32,6	195	2400	265	2665	10,0	48,1	Patientin steht weiter unter Schilddrüsenwirkung (4 Tabletten)
Eiweisszulage.																						
30. 6.	100,7	157	102	16,1	227	2,1	2390	12,0	2,1	+ 2,1	234	19,0	8,6	101	38,0	204	2511	312	2823	11,0	47,5	

Digitized by Google

Nahrungstabelle der Basedowkranken.

	Gramm Substanz	Gramm N	Gramm C	Calorien	
I. Vorperiode ohne Thyreoidea. 15.—17. Mai.					
Eiweiss	82,5	13,2	42,24	328	Eiweiss aus N berechnet
Kohlehydrate . . .	350,0	—	140,0	1400	Direct bestimmt
Fett	97,0	—	77,0	902	Fett-Aetherextract
In Summa berechnet		—	**239,0**	**2630**	
„ „ gefunden		**13,2**	**269,0**	**2759**	Calorien direct bestimmt
II. Periode ohne Thyreoidia. 17. Juni mit Thyreoidea, 21. und 23. Juni.					
Eiweiss	90,6	14,5	45,4	362	
Kohlehydrate . . .	362,0	—	144,0	1484	
Fett	95,0	—	76,0	883	
In Summa berechnet		—	**265,0**	**2729**	
„ „ gefunden		**14,5**	**274,0**	**2811**	
III. Schilddrüsentag (Kohlehydrate, Fett).					
Eiweiss	35,0	5,6	18,0	140	
Kohlehydrate . . .	396,0	—	158,0	1623	
Fett	108,0	—	86,0	1004	
In Summa berechnet		—	**262,0**	**2767**	
„ „ gefunden		**5,6**	**274,0**	**2715**	
IV. Eiweisszulage.					
Eiweiss	100,7	16,1	51,5	413	
Kohlehydrate . . .	157,0	—	62,8	643	
Fett	142,0	—	113,6	1327	
In Summa berechnet		—	**227,9**	**2383**	
„ „ gefunden		**16,1**	**234,0**	**2390**	

Wasserumsatz.

Datum	Zufuhr	Ausfuhr				Bemerkungen
		Harn	Kot-Wasser	Respirations-Wasser	Bilanz	
1. Tuberculinfieber. Patientin Frieda K.						
17. 8.	2658	2580	73	84	— 87	
19. 8.	2200	1140	42	165	+ 853	Die Wasserbestimmung am 21. war verunglückt
23. 8.	2200	2000	53	197	— 50	Tag des Tb.-Fiebers
2. Tuberculinfieber. Patientin Frl. H.						
11. 8.	2543	2150	62	134	+ 197	
13. 8.	2200	1980	86	159	— 25	Tag des Fiebers.

Digitized by Google

Datum	Zufuhr	Ausfuhr				Bemerkungen
		Harn	Koth-Wasser	Respirations-Wasser	Bilanz	
		3. Morbus Basedowii. Patientin Bertha S.				
15. 5.	2050	1700	95	188	— 77	
17. 5.	2010	1680	70	198	— 62	
17. 6.	1860	1500	67	234	— 59	
19. 6.	2186	1800	92	210	— 84	
21. 6.	1511	1080	89	198	— 144	
23. 6.	1873	1460	47	318	— 48	
29. 6.	1510	950	66	211	— 283	
30. 6.	1410	1000	36	223	— 251	

tage schwach positiv, am andern ebenso schwach negativ, plus 0,6, minus 0,7. Die C-Ausgabe war nahezu identisch (254 und 252 g). Die Calorienproduction ist ebenfalls ziemlich constant (2665 und 2731), dieselbe ist entschieden für die ruhende Person von so niedrigem Körpergewicht eine auffallend hohe. Dies entspricht ganz und gar den vorliegenden sonstigen Erfahrungen. Die Eiweisszufuhr bei dieser Patientin war keine besonders geringe. Sie beträgt über 80 g. Das ist also 1,7 g pro Kilogramm Körpergewicht. Die Eiweisscalorien betrugen am 15. 12,3 und am 17. 9,4 pCt. der gesammten Energieproduction. Das ist bei dieser Art der Ernährung an und für sich überhaupt niedrig. Andererseits fällt bei der vollständigen gleichen Ernährung und dem sonstigen gleichen Verhalten die grosse Differenz auf, welche ganz und gar im Einklange steht mit dem Unterschied im Harnstickstoff. Die geringe Betheiligung der Eiweisscalorien ist sehr auffallend, mit Rücksicht auf die nicht unbegründete Neigung vieler Autoren, den Eiweissbestand der Basedowkranken als gefährdet zu bezeichnen.

Eine zweite Versuchsperiode ebenfalls ohne Schilddrüsenzufuhr, umfasst die Zeit vom 17. bis 19. Juni; in der Zwischenzeit war die Patientin zu Respirationsversuchen nicht zu bewegen gewesen. Gerade aber dieser Vergleich scheint von Interesse. Die Patientin hatte damals ein etwas höheres Körpergewicht: 48,2, 47,5 kg. Sie war wiederum im Laufe einer Woche annähernd ins stoffliche Gleichgewicht gebracht worden. Die Nahrungszufuhr war genau dieselbe. Die Stickstoffausscheidung im Harne war ein wenig grösser und sehr constant: 12,1 und 12,08. Der Kothstickstoff betrug 1,7 und 1,1. Die Bilanz war sehr schwach positiv. Die Summen der Kohlenstoffausgaben sind sehr gut vergleichbar. Die gesammte Calorienproduction beträgt 3666 und 3318. Das ist eine Differenz gegenüber der ersten Versuchsperiode von etwa 34 pCt. Im Körpergewicht der Patientin ist diese Differenz augenscheinlich nicht begründet, ebensowenig in der Nahrung; dagegen war die Patientin in einem Zustande unzweifelhaft stärkerer nervöser Erregung. Sie trug sich mit dem Gedanken, die Klinik zu verlassen, ihre Haut war heisser u. s. w. Aus grobsinnenfälligen Muskelaktionen ist die Erhöhung aber gewiss nicht zu erklären. Es liegt hier eben eine parallel mit dem nervösen Gesammt-

Digitized by Google

zustand eingetretene Aenderung der chemischen Regulation vor. Solche starke Differenzen im Energieverbrauch sind aber immerhin sehr interessant.

Die dritte Periode, welche vom 21. bis 23. geht, ist eine Schilddrüsenperiode. Leider musste gleichzeitig auf den Wunsch der Patientin die dargereichte Nahrung ein wenig geändert werden. Die neue Nahrung war etwas stickstoffreicher und ein wenig fettärmer. Ich glaube indessen kaum, dass dies für den Ausfall des Versuches irgendwie von Belang gewesen sein kann. Der mit dem Schilddrüsenpräparat zugeführte Stickstoff kann vernachlässigt werden, obwohl die Dose als solche hier eine ziemlich grosse war (4 Tabletten pro Tag). Die Stickstoffausgaben im Urin 11,9 und 12,3 sind gestiegen. Der Stickstoffverlust im Koth war vielleicht ein wenig höher als früher. Die Bilanz selbst war sehr geringfügig negativ (0,6 und 0,2). Das heisst also, das Stickstoffgleichgewicht ist durch die kurzdauernde, aber starke Schilddrüsenfütterung nicht alterirt worden. Auch die Kohlenstoffausgaben in Respirationsluft und Harn sind gegen früher nicht wesentlich geändert. Die Calorienproduction ist etwas geringer als in den unmittelbar vorhergegangenen Perioden. Das Verhältniss der Eiweisscalorien mit 10,1 und 10,9 pCt. der gesammten Energieproduction ist ebenfalls ungeändert. Die Patientin befindet sich schon seit der zweiten Periode in einem langsamen und geringgradigen Niedergehen des Körpergewichtes. Am Ende dieser Versuchsperiode ist dasselbe bei 47 kg angelangt.

Es folgte dann die vierte Periode. Ein Versuch am 29. mit einer Fettkohlehydratbeilage bei gleichzeitiger Eiweissentziehung. In der Zeit vom 23. zum 29. war die frühere Kostordnung beibehalten worden. Das Körpergewicht am 29. betrug 48,1 kg. Die gesammte Calorienzufuhr an diesem Tage war nicht wesentlich abweichend von den früheren Versuchsperioden. Die Stickstoffzufuhr war um 61 pCt. geringer. Statt wie früher 362, bekam sie an diesem Tage 396 g Kohlehydrat. Statt 95 g Fett bekam sie 105 g Fett. Statt wie früher 2367 Fettkohlehydratcalorien erhielt die Patientin nunmehr ungefähr 2600. Das Wesentliche dieses Versuches ist somit eine starke Beschränkung der Eiweisszufuhr, die Kohlehydrate waren im Wesentlichen vorherrschend. Infolgedessen wird die Stickstoffbilanz negativ und zwar um 5,3 g. Die Stickstoffausfuhr ist dabei nur sehr wenig kleiner geworden als in den vorausgehenden Perioden (Harn-N 10,2).

Der C-Stoffwechsel (Ausgaben in Respirationsluft und Urin) ist merklich niedriger. Die C-Bilanz ist nicht negativ. Die Calorienproduction ist etwas heruntergegangen, sie beträgt 2665. Der Procentbetrag der Eiweisscalorien hat sich fast unverändert gehalten. Das ist ein vollständig normales Verhalten. Es entspricht einfach der geänderten Zufuhr von Stickstoff.

Endlich folgt noch am 30. Juli fünftens ein Versuch mit einer Eiweisszulage. Das Körpergewicht betrug an diesem Tage 47,5 kg. Die Patientin bekam statt ca. 80 g an den normalen Tagen und statt 30 g am Vortage 100,7 g Eiweiss.

Die N-Ausscheidungen im Harne betrugen 12 g. Die Bilanz war noch immer um 2 g negativ. Zieht man die früher an der Patientin

Digitized by Google

bezüglich des Stickstoffbedarfs gemachten Erfahrungen zum Vergleich heran und nimmt die letzten zwei Tage zusammen, so bekam die Patientin am 29. und 30. 21,7, d. h. für einen Tag 11 g, also nur um ein geringes weniger, als an jenen Tagen. Die Ausscheidung von N im Harn betrug am 29. und 30. zusammengenommen 22, d. h. pro Tag 11 g. Die einmalige zu geringe Zufuhr von Stickstoff hat somit unserer Patientin nicht ernstlich geschadet. Dass am 30. Juni die Stickstoffbilanz immer noch sehr merklich negativ ist (2 g), kann nicht als Beweis dafür dienen, dass der Eiweissbestand dieser Patientin besonders gefährdet ist. Um zu sehen, ob bei der früher gewählten Ernährung die Basedow-Patientin Stickstoff einzusparen im Stande ist oder nicht, müsste eine andere Versuchsanordnung gewählt werden, als die hier durch den Wunsch der Patientin, die Klinik zu verlassen, uns aufgezwungene.

Die gesammte Calorienproduction ist gegen den Vortag ein wenig in die Höhe gegangen. Das könnte einfach in der reichlichen Eiweissnahrung begründet sein. Selbstverständlich ist auch der Antheil der Eiweisscalorien in der gesammten Calorienproduction ein wenig gestiegen, aber nicht etwa im Verhältniss der Stickstoffzufuhr vom 29. und 30. Das geht ja schon aus der Stickstoffbilanz hervor.

Die Wasserausscheidungsverhältnisse werden bei dieser Patientin durch die Schilddrüsenzufuhr nur in den ersten Tagen so beeinflusst, das Lungen und Haut auffallend mehr abgeben. Die Diurese hat nicht zugenommen.

Aus diesen Versuchen geht folgendes hervor:

1. Die gesammte Calorienproduction bei dieser an Morbus Basedowii leidenden Kranken ist nicht unbedeutend erhöht. Die Erhöhung betrifft ebensowohl den Fett- wie den Eiweissumsatz. Eine Verschiebung des Verhältnisses zwischen Eiweiss- und Fettcalorien ist nicht zu erkennen.

2. Die Calorienproduction des Morbus Basedow-Kranken ist eine auffällig schwankende, bei gleicher Ernährung und gleichen äusseren Verhältnissen; es scheint sicher, dass diese Schwankungen der allgemeinen nervösen Erregung im Organismus der Kranken parallel sind.

3. Kleinere Körpergewichtsdifferenzen sind hierfür kaum ausschlaggebend. Dies stimmt zu älteren Beobachtungen über die Grösse des Eiweissumsatzes.

4. Zufuhr von Schilddrüsenstoffen in selbst grösserer Dosis ruft keine merkliche Erhöhung des Energieverbrauchs hervor.

5. Es existirt somit ein bemerkenswerther Gegensatz zwischen der Basedow-Patientin und dem Myxoedemkranken. Diese Abweichungen betreffen vor allem die Nichtbeeinflussbarkeit des Basedowstoffwechsels durch Schilddrüsenstoffe und dem Verhalten des Stickstoffumsatzes.

Ich unterlasse es, meine diesbezüglichen Beobachtungen in Beziehung zu setzen zu den von anderen Forschern gewonnenen Einzeldaten, welche den Stoffwechsel beim Myxoedem- und Morbus-Basedowkranken betreffen. Differenzen zwischen mir und andern Beobachtern liegen ja kaum vor. Wenn in meinem Falle von Myxoedem die Schilddrüsenbehandlung weder in den späteren noch in den ersten Versuchstagen den Stickstoffbestand zu bedrohen scheint, so braucht dies ja nicht in allen Fällen so zu sein.

Digitized by Google

Für gewagt halte ich es allerdings, wenn man, wie Magnus Levy behauptet, dass ohne alle Ausnahme in den ersten Tagen der Schilddrüsenfütterung die Myxoedemkranken Stickstoffverluste erleiden, obwohl ich in dieser Hinsicht nur betreffs des ersten und weiter zurückgelegener Beobachtungstage selbst Untersuchungen angestellt habe, während ich für den zweiten und dritten Tag nichts Bestimmtes aussagen kann.

Meine Untersuchungen haben überhaupt zum ersten Male die gesammte Calorienproduction der Myxoedem- und Basedowkranken berücksichtigt. Es wird sich vor allem nunmehr darum handeln, durch die Untersuchung anderer Fälle die gewonnenen Versuchsergebnisse zu bestätigen. Dass eine solche Untersuchung sehr aussichtsvoll ist, steht ausser Zweifel. Eine Steigerung der Calorienproduction, wie sie die Schilddrüsenzufuhr beim Myxoedem hervorruft, hat meines Erachtens in der Stoffwechselpathologie kaum ihresgleichen. Die z. B. beim Fieber beobachteten Steigerungen treten demgegenüber vollständig in den Schatten.

Literatur.

Kraus, Fieber und Infection. v. Noorden's Handbuch d. Pathol. d. Stoffwechsels. I. S. 578ff.

Magnus-Levy, Stoffwechsel bei Erkrankungen einiger Drüsen ohne Ausführungsgang. Ebenda. II. S. 311ff.

Diese beiden Referate stellen alle in Betracht kommenden Einzelarbeiten zusammen.

Digitized by Google

XLVII.

Aus der inneren Abtheilung des städtischen Krankenhauses zu Stettin.

Ueber Verdauungslipämie.

Von

Prof. Dr. **E. Neisser** und Dr. med. **H. Braeuning,**
Director der Abtheilung. Assistent an der Abtheilung.

(Hierzu Tafel XXI—XXIII.)

Aus dem Ductus thoracicus ergiesst sich nach jeder Fettnahrung ein ziemlich starker Strom einer Fettemulsion in das Blut. Daraus ergiebt sich von selbst, dass das Blut wenigstens zeitweise Fett in Form einer Emulsion enthalten muss. Diese Schlussfolgerung finden wir von mehreren Autoren ausgesprochen [Kölliker[1]), Hoppe-Seyler[2]), E. Abderhalden[3]) u. A.]. Auch liegen einige Untersuchungen über das mikroskopische Bild des Blutes und seine Chemie zur Zeit der Fettverdauung vor. Doch ist die Frage, welche optischen und chemischen Veränderungen das Blut nach Fettnahrung erleidet und welchen Verlauf in Bezug auf Zeit und Intensität diese Veränderungen nehmen, noch nie im Zusammenhang behandelt.

Dem Studium dieser Fragen sollen die folgenden Versuche gelten.

I. Klares Serum.

Zunächst wurde das Blutserum aller Patienten, bei denen ein Aderlass, Venenpunction oder blutiges Schröpfen nöthig war, auf sein optisches Verhalten geprüft. Da schon wenige Tropfen Chylus im Stande sind, 100 ccm klares Serum deutlich zu trüben (man kann sich hiervon leicht durch einen Thierversuch überzeugen), und da ferner unser Auge für Intensitätsunterschiede einer solchen Trübung sehr empfindlich ist, so muss schon der Anblick eines Serums einen gewissen Aufschluss über seinen Gehalt an emulgirtem Fett geben können.

Untersucht wurde das Serum von 96 Patienten nach 12 stündigem Hungern (6 Uhr Abends bis 6 Uhr Morgens). 84 von ihnen hatten ein vollkommen klares Serum. Bei 11 fand sich eine ganz geringe Trübung,

---

1) Kölliker, Handbuch der Gewebslehre des Menschen. 5. Aufl.
2) Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie. 1878.
3) Abderhalden, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1906.

Digitized by Google

bei 1 eine stärkere Trübung. Dass nicht alle Sera sich gleich verhielten, hat wohl seine Ursache darin, dass wir es hier eben mit Patienten und nicht mit Gesunden zu thun haben, auch ist es bisweilen schwer, bei unfolgsamen Patienten 12 stündiges Hungern durchzusetzen (natürlich durften die Patienten während der Zeit Wasser, später auch Limonade trinken).

Die Patienten, die nüchtern klares Serum hatten, litten an Rheumatismus (17), Ischias (8), Lumbago (3), Intercostalneuralgie (1), Arthritis deformans (1), Neuritis traumatica (3), anacidem Magenkatarrh (1), Magendarmkatarrh (2), Pankreasnekrose (2), Pankreascirrhose (1), Lebercirrhose (3), Arteriosklerose (5), Lungentuberculose (1), Neurasthenie (3), Hysterie (2), Potatorium (6), Diabetes (5), Adipositas (5), Hemiplegie (1), Glykosurie (z. Z. ohne Zucker) (3), acute Nephritis (1), chronische Nephritis (2), Lebercarcinom (1), Nihil (alter Unfall etc.) (5).

Die Patienten, die nüchtern trübes Serum hatten, litten an Diabetes (1), Glykosurie (z. Z. ohne Zucker) (2), Potatorium (4), Nephritis acuta (1), Adipositas (1), Lebercarcinom (1), Nihil (2).

Das stark trübe Serum fand sich bei einem Patienten mit Arteriosklerose und Alkoholismus.

Ferner wurden Thierversuche angestellt. Es fand sich bei Katzen, die 48 Stunden gehungert hatten, 6 mal klares Serum, niemals trübes Serum. 12 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme findet man bei Katzen häufig trübes Serum. Bei Kaninchen wurde stets klares Serum gefunden (5 Thiere wurden untersucht).

Hieraus ergiebt sich, dass beim hungernden Menschen — abgesehen von gewissen Kranken, von denen an anderer Stelle die Rede sein soll — und beim hungernden Thier das Blutserum vollkommen klar ist. Beim Menschen ist dieser Zustand meist nach 12 Stunden erreicht.

II. Trübes Serum.

Wenn man das Blutserum von Menschen betrachtet, die einige Stunden vor der Blutentnahme gegessen haben, so findet man fast immer, dass das Serum mehr oder weniger trübe ist. Um zu entscheiden, durch welche Componenten der Nahrung diese Trübung bedingt ist, wurde von Herrn Stabsarzt Dr. Ströhlein im Laboratorium der inneren Abtheilung des hiesigen Krankenhauses die nebenstehende Versuchstabelle aufgestellt (S. 749):

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass von sämmtlichen Nahrungsstoffen nur Fett die Trübung des Serums hervorruft. Um zu prüfen, ob diese Trübung des Serums durch Fettnahrung die Regel ist, wurde das Blutserum von 71 Patienten untersucht, welche 3—5 Stunden vor der Blutentnahme 100 g Sahne, in die 70 g flüssiger Butter gerührt war, getrunken hatten:

klares Serum fand sich 4 mal,
trübes Serum 67 mal.

Die Patienten mit klarem Serum litten an Lebercirrhose (Fettstuhl), Lebercarcinom (Fettstuhl), Pankreascirrhose (Fettstuhl), Oesophagus-

Digitized by Google

carcinom (kurz ante exitum). Mithin bedingt jede Fettmahlzeit eine Trübung des Serums, ausser in pathologischen Fällen, in denen das Fett überhaupt nicht resorbirt wird.

Krankheit	Serum nach 12-stünd. Hungern	Art der Nahrung	Serum nach der Nahrungsaufnahme 1 2 3 4 5 6 Stunden
Neurasthenie	klar	30 g Albumin	klar
nihil	do.	do.	do.
Anacider Magenkatarrh	do.	30 g Fibrin in Wasser	do.
Neurasthenie	do.	do.	do.
Ischias	do.	100 g Tropon in Wasser	do.
Oesophagus-carcinom	do.	do.	do.
Rheumatismus	do.	10 g Fibrin in Wasser	do.
nihil	do.	50 g Sanatogen in Wasser	do.
Arterio-sklerose	klar	30 g Zucker	klar
Neurasthenie	do.	Albumin + Zucker	do.
Lumbago	do.	Globulin + Fibrin + 30 g Zucker	do.
Lungen-tuberculose	klar	$^1/_2$ Liter Wasser	klar
Lumbago	do.	2 Theelöffel ClNa in H_2O	do.
nihil	klar	50 g Butter	klar, schwachtrüb, starktrüb
nihil	do.	do.	do.
Rheumatismus	do.	50 g Olivenöl	klar, schwachtrüb, trüb
nihil	do.	50 g Leberthran	do.
Intercostal-neuralgie	do.	2 Esslöffel Leberthran	klar
nihil	do.	50 g Sanatogen + 50 g Butter	klar, schw.trüb, starktrüb, trüb
Rheumatismus	do.	560 g Quark (durch Essigsäure aus Vollmilch gefällt)	do.
Lumbago	do.	Milchsuppe	trübe

Der Thierversuch ergab bei Katzen nach Fettnahrung jedesmal (6 mal) stark trübes Serum. Bei Kaninchen gelang es dagegen niemals trübes Serum zu erzeugen:

Nachdem ein Thier 2 Tage gehungert hatte, bekam es 100 g Sahne mit 70 g Butter zu saufen. Es trat weder Erbrechen noch Durchfall ein. Am dritten Tag nach der Fütterung wurde der Koth breiig. Das Thier wurde getödtet. Die Autopsie ergab, dass der Magen leer war (das Thier hatte die 3 Tage nach der Fütterung nichts zu fressen bekommen). Der Darm enthielt weichen, grünlichen, fast geruchlosen Inhalt, dem nicht viel Fett beigemengt zu sein schien. Das Blutserum wurde untersucht 3, 5, 8, 20, 22, 27 und 39 Stunden nach der Fettnahrung. Es war stets klar. Aehnliche Versuche wurden an 4 anderen Kaninchen stets mit dem gleichen Resultat gemacht.

Trübes Serum fand auch Bleibtreu[1]) nach Fettmast bei Gänsen. Er schreibt in der Zusammenfassung seiner Arbeit: Die milchige Farbe des Blutserums, die bei Mastgänsen häufig beobachtet worden ist, ver-

1) Bleibtreu, Fettmast und respiratorischer Quotient. Pflüger's Archiv. Bd. 85. S. 345.

Digitized by Google

schwindet, sobald das Thier einige Tage hungert, sie tritt überhaupt nicht auf, wenn das Thier mit fettfreier, aber kohlehydratreicher Nahrung gemästet wird.

Eine wie geringe Fettmenge genügt, um eine Trübung des Serums hervorzurufen, geht aus der folgenden Tabelle hervor:

Krankheit	Serum nüchtern	Serum nach Aufnahme von 10 g Butter auf Semmel				
		nach 3	6	9	11	13 Stunden
Hysterie	klar	klar	leichttrüb	klar	klar	klar
Arteriosklerose	do.	do.	do.	do.	do.	do.
Traumat. Neuritis	do.	do.	klar	do.	do.	do.
Schlaganfall	do.	do.	trüb	do.	do.	do.
		Serum nach Aufnahme von 20 g Butter				
Hysterie	do.	klar	trüb	klar	klar	klar
Arteriosklerose	do.	do.	starktrüb	do.	do.	do.
Adipositas	do.	do.	klar			

Es findet sich also oft schon nach Aufnahme von 10 g Butter eine Trübung des Serums.

Nach diesen Beobachtungen können wir als zweiten Satz aufstellen: Das Serum jedes gesunden Menschen (und verschiedener Thierarten) ist nach Aufnahme einer mässigen Menge Fettes milchig getrübt, nach anderen Nahrungsmitteln bleibt es klar.

B. Fischer[1]) bezeichnet die von Bleibtreu an Mastgänsen beobachtete Form der Lipämie als Mästungslipämie. Nach den vorliegenden Untersuchungen dürfen wir der Mästungslipämie bei Gänsen die physiologische „Verdauungslipämie" des Menschen anreihen, da sich ergeben hat, dass nicht nur bei abnorm reichlicher Fettnahrung trübes Serum auftritt, sondern schon nach jedem verhältnissmässig geringen Fettgenuss, wie er der üblichen Ernährungsform entspricht.

Diese physiologische Verdauungslipämie des Menschen erklärt wohl zum Theil die verschiedene Beurtheilung der pathologischen Lipämie der Autoren. Während wir jetzt die pathologische Lipämie als ein seltenes und ernstes Symptom schwerer Erkrankungen auffassen (hauptsächlich des Diabetes, leichtere Formen auch bei Alkoholismus), findet sich in der älteren Litteratur eine grosse Zahl Lipämiefälle beschrieben im Anschluss an die verschiedensten Krankheiten. Die Lipämie wird dort im Allgemeinen als eine harmlose, bald verschwindende Krankheit aufgefasst (vergl. B. Fischer l. c.). Wahrscheinlich handelt es sich in vielen dieser Fälle um Verdauungslipämie, die so häufig beobachtet wurde, weil infolge des häufigen Schröpfens und Aderlasses öfter als jetzt das Blutserum Kranker den Aerzten zu Augen kam; Kranke aber, welche oft am Tag schluckweis Milch, Milchbrei etc. bekommen, sich fast dauernd im Zustand der Fettverdauung befinden.

Ob thatsächlich häufig leichte Fälle von pathologischer Lipämie

1) B. Fischer, Virchow's Archiv. Bd. 172. S. 30 u. 218.

Digitized by Google

vorkommen, und in welchem Verhältniss die pathologische Lipämie zur Verdauungslipämie steht, bedarf noch eingehender Untersuchungen. Bemerkenswerth ist, dass bei unseren 11 Fällen mit trübem Serum nach 12 stündigem Hungern sich 1 mal Diabetes, 2 mal Glykosurie und 4 mal Potatorium fand.

Die Thatsache, dass nach jeder Fettnahrung das Serum trüb wird, ist auch für den Serologen von Bedeutung, da in allen serologischen Versuchen, die auf einer Trübung des Serums beruhen, die Verdauungslipämie zu Irrthümern Veranlassung geben kann. Es ist daher nöthig für serologische Versuche das Blut dem nüchternen Menschen oder Thier zu entnehmen.

III. Mikroskopisches Bild des trüben Serums.

Wenn die Annahme, von welcher wir ausgingen, richtig ist, dass durch die Vermischung des Chylus mit dem Blutserum die Trübung des Blutserums bedingt ist, so muss das trübe Blutserum unter dem Mikroskop ein ähnliches Bild zeigen, wie verdünnter Chylus. Betrachtet man einen Tropfen mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Chylus unter dem Mikroskop bei stärkster Vergrösserung (Oelimmersion), so sieht man einen dichten Nebel feinster, eben sichtbarer Tröpfchen. Diese Tröpfchen befinden sich in lebhafter Brown'scher Bewegung. Dazwischen sieht man Leukocyten und vereinzelt Tropfen, die in ihrer Grösse zwischen den Leukocyten und den feinsten Tröpfchen stehen.

Beim Mikroskopiren eines Tropfens trüben Serums nimmt man die*selbe Ers*cheinung wahr, nur fehlen meist die Leukocyten und stets die mittelgrossen Tropfen. Je trüber das Serum ist, um so dichter ist der Nebel der Tröpfchen, im klaren Serum fehlen sie fast vollkommen. Dieselbe Erscheinung ist auch von Bleibtreu am Serum der Fettmastgänse beobachtet.

Offenbar sind auch die von einigen älteren Autoren beschriebenen „Elementarkörperchen" des Blutes dieselben Gebilde. Schon Kölliker (l. c.) vermuthete, dass sie aus dem Chylus stammen. Auch der von H. F. Müller[1]) beschriebene „neue Formbestandtheil des Blutes", den er sehr treffend mit Hämoconien (Blutstaub) bezeichnet, gehört hierher. In neuester Zeit sind ähnliche Gebilde von M. Mühlmann[2]) und Alfred Neumann[3]) u. [4]) unter dem Ultramikroskop gesehen. Beide Autoren bestätigen, dass diese Gebilde im nüchternen Serum fast vollkommen fehlen, nach Fettnahrung sehr reichlich sind, und nach Fleischnahrung nur in einer dem Fettgehalt des Fleisches entsprechenden Menge auftreten. In Bezug auf das mikroskopische Bild giebt die ultramikroskopische Untersuchung nur insofern etwas Neues, als nach A. Neumann[4]) die mit Oelimmersion sichtbaren Tröpfchen nur die grössten

1) H. F. Müller, Centralbl. für allgem. Pathol. Bd. 7.
2) M. Mühlmann, Berl. klin. Wochenschrift. 1907. S. 218.
3) Alfred Neumann, Centralblatt für Physiologie. Bd. XXI. No. 4. S. 102.
4) Alfred Neumann, Wien. klin. Wochenschrift. 1907. No. 28. S. 851.

Digitized by Google

sind, dass ausser diesen noch kleinere vorhanden sind, die mit dem Ultramikroskop eben noch sichtbar sind.

Ebenso scheint das Serum Lipämiekranker unter dem Mikroskop auszusehen. B. Fischer (l. c.) sagt: Erst bei Betrachtung mit der Oelimmersion löst sich dieser Hauch in eine dichte Wolke zahlloser kleinster Pünktchen auf, die auch jetzt noch eben an der Grenze der Sichtbarkeit stehen. Kussmaul[1]) und Graupner[2]) fanden im Leichenblut resp. im Schnitt an Lipämie Gestorbener neben den kleinsten Tropfen auch Tropfen bis zu Amylumgrösse. Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich dabei um nach dem Tode entstandene Veränderungen handelt.[3])

Es dürfte daher berechtigt sein, alle diese feinsten Körperchen, die von den verschiedenen Autoren im Blutserum Gesunder (zur Zeit der Fettresorption), Lipämiekranker und bei Mästungsgänsen gefunden worden sind, unter der Bezeichnung „Hämoconien" zusammenzufassen.

IV. Chemie der Hämoconien.

Was nun die Chemie der Hämoconien anlangt, so ist folgendes zu beachten: Sie treten nach unseren und den Versuchen von Bleibtreu, Mühlmann und Neumann nur nach Fettnahrung auf. Hieraus kann schon vermuthet werden, dass sie das Nahrungsfett enthalten. Auch das mikroskopische Bild spricht dafür, dass wir es hier mit Fett zu thun haben. Denn ausser Fett könnte es sich ja nur um eine Trübung des Serums durch Eiweiss handeln. Eine solche Eiweisstrübung erscheint aber unter dem Mikroskop nicht als Emulsion sondern in Faden-, Netz- und Sternform. Dafür dass die Hämoconien Fett sind spricht auch folgender Umstand: Wenn man ein durch Fettnahrung getrübtes Serum mit Aether schüttelt, so wird es vollkommen klar und man findet, nachdem sich Aether und Serum wieder getrennt haben, keine Hämoconien mehr in dem Serum. (Es empfiehlt sich, nach dem Schütteln zu centrifugiren, da sich sonst nicht immer Aether und Serum vollkommen voneinander trennen, vielmehr eine Aetheremulsion bestehen bleibt und dadurch eine Trübung entstehen kann.)

Schwierigkeit hat die Chemie der Hämoconien deshalb gemacht, weil die Angaben über ihre Färbbarkeit mit Fettfarbstoffen auseinandergehen: Die Einen behaupten, dass eine Färbung mit Osmium möglich sei [Gumbrecht[4]), v. Limbeck[5]), Paul Krause[6])], Anderen gelang die Färbung nicht (H. F. Müller, l. c., Hayem, cit. nach H. F. Müller). Auch uns ist bis jetzt die Osmiumfärbung der Hämoconien nicht gelungen. Bessere Resultate hatten wir bei der Färbung mit Sudan III., hier gelang die Färbung intra vitam: 100 g Butter wurden geschmolzen.

---

1) Kussmaul, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XIV. S. 4.

2) Graupner, Inaug. Diss. Berlin. 1898. Ueber Lipämie bei Diabetes mellitus.

3) In unserem Fall von Lipämie (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51. Heft 5 u. 6) ist auf das mikroskopische Bild nicht geachtet worden, da er nur in chemischer Richtung untersucht wurde.

4) Gumbrecht, Ueber Lipämie. Deutsche med. Wochenschr. Bd. XX. S. 756.

5) v. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 2. Aufl. 1898.

6) P. Krause, Ueber Lipämie bei Coma diabeticum. Verhandl. d. XXII. Congr. f. innere Medicin.

Digitized by Google

mit Sudan III. stark gefärbt, mit 100 g Wasser geschüttelt und durch die Schlundsonde einer Katze eingeflösst, die vorher 2 Tage nichts zu fressen bekommen hatte und am Morgen des Versuchstages ein klares Serum bot. 6 Stunden später wurde das Thier getödtet. Der Chylus war stark roth gefärbt, ebenso das trübe Blutserum. Im Mikroskop erschienen die Hämoconien schwach, aber deutlich roth gefärbt.

Der gleiche Versuch mit Butter, die durch Osmium geschwärzt war, führte zu einem unerwarteten Resultat: Im Darm des Thieres fand sich tiefschwarzer Koht, während der Chylus milchweiss und das stark trübe Serum ebenfalls von normaler Färbung war. Vielleicht ist dieser Versuch von Bedeutung für die Entscheidung der Frage, ob das Fett in Tröpfchenform die Darmwand passirt [Munk[1]) u. A.] oder erst nachdem es hydrolytisch gespalten ist [Pflüger[2]) u. A.]. In früheren Versuchen mit Fütterung gefärbten Fettes (Hofbauer[3]) hatte sich gefärbter Chylus gegefunden. Man hatte daraus geschlossen, dass Fett ungespalten die Darmwand durchwandere. Diesen Versuchen hielt Pflüger entgegen, dass ausser den Componenten des Fettes auch der Farbstoff resorbirt werde, und jenseits der Darmwand sich das neugebildete Fett von neuem färbe. Im Osmium haben wir ein Protoplasmagift, das offenbar nicht resorbirt wird. Es wäre nun die Frage zu entscheiden, ob eine Trennung der Osmiumsäure vom Fett im Darm ohne Spaltung des Fettes wahrscheinlich ist. Doch gehört die Entscheidung dieser Frage nicht zu unserem Thema.

Beide Versuche (die Sudan III- und die Osmium-Färbung) wurden öfters und stets mit dem gleichen Resultate wiederholt.

Noch eine andere sehr interessante und auffallende Erscheinung, auf deren methodologische Bedeutung wir auf Seite 755 zurückkommen werden, beweist, dass die Trübung des Serums nach Butternahrung durch Fett bedingt ist: Lässt man ein solches trübes Serum im Eisschrank 24—48 Stunden stehen, so wird es unten vollkommen klar, während sich an der Oberfläche eine scharf abgegrenzte weisse Rahmschicht bildet. (Das Serum unter der Rahmschicht bleibt in seltenen Fällen schwach trüb, manchmal, besonders wenn von vornherein nur eine schwache Trübung bestand, tritt überhaupt keine deutliche Aufrahmung ein.) Das Serum der mit Sudan III-Butter gefütterten Katzen verlor im Eisschrank fast vollkommen seine rothe Farbe und zeigte einen stark rothen Rahm.

Im Mikroskop bietet der Rahm ein eigenthümliches Bild: Die Hämoconien sind fast vollkommen geschwunden. An ihrer Stelle sieht man längliche, helle Gebilde, die aneinander gelagert und unbeweglich sind. Das Bild ähnelt in Grösse und Aussehen der Gebilde dem einer Typhusagglutination. In dem klaren Serum unter dem Rahm finden sich nur wenige Hämoconien.

Saugt man den Rahm ab und schüttelt ihn mit Aether und centrifugirt, so wird er vollkommen klar. Hebt man nun den Aether ab und lässt ihn auf einem Uhrschälchen verdunsten, so bleibt ein fettiger,

1) J. Munk, Virchow's Archiv. Bd. 75. Centralbl. f. Physiol. Bd. 14 u. 16.

2) Pflüger, Pflüger's Archiv. Bd. 80, 81, 82, 85, 88, 89.

3) Hofbauer, Die Resorption künstlich gefärbter Fette. Pflüger's Archiv. Bd. 84.

Digitized by Google

blättriger, weisser Rückstand, der nach Fett riecht, bei leichtem Erwärmen schmilzt, auf Papier einen Fettfleck giebt und sich mit Sudan III. Osmiumsäure und Scharlach färbt.

Die Substanz, welche die Trübung des Serums nach Fettnahrung bedingt, ist also

1. in Wasser unlöslich,
2. löst sie sich in Aether,
3. ist sie specifisch leichter als Wasser,
4. färbt sie sich mit den Farbstoffen der Fette,
5. giebt sie auf dem Papier einen Fettfleck.

Es handelt sich also bei der in Frage stehenden Substanz um Fett.

Aus welcher Fettart bestehen die Hämoconien? Es wurde schon im vorigen Abschnitt gesagt, dass die Hämoconien eines durch Butternahrung getrübten Serums bei Eisschranktemperatur (11° C.) in einer Form aufrahmen, die makroskopisch und mikroskopisch ein äusserst charakteristisches Bild bietet. Wenn man einen Tropfen dieses Rahmes, nachdem man sich mit dem Mikroskop überzeugt hat, dass er die agglutinationsähnliche Form besitzt, mässig erwärmt und wieder mikroskopirt, sieht man an Stelle der beschriebenen länglichen, unbeweglichen Gebilde Hämoconien in lebhafter Brown'scher Bewegung. Ein durch Butternahrung getrübtes Serum rahmt nicht auf, wenn man es auf 37° hält.

Dieselben Erscheinungen kann man an Blutserum beobachten, welches durch Resorption von Schweinefett getrübt ist. (Hier scheint allerdings das mikroskopische Bild des Rahmes anders zu sein, doch genügt die Oelimmersion nicht, um Genaueres über diese Formunterschiede auszusagen.)

Die durch Oelnahrung (Sesamöl oder Olivenöl) getrübten Sera rahmen aber bei 37° und auch bei Eisschranktemperatur gar nicht oder nur sehr unvollkommen auf.

Mithin bestehen die Hämoconien nach Butternahrung aus einer anderen Fettart als die nach Oelnahrung. Die verschiedenen physikalischen Eigenschaften beider Hämoconienarten werden verständlich, wenn man annimmt, dass beide einen verschiedenen Erstarrungspunkt haben: Die Hämoconien nach Butter- und Schweinefett-Darreichung sind bei 11° starr und kleben dann aneinander. Hierdurch werden die suspendirten Partikelchen grösser. Je grösser aber die Theilchen einer Suspension sind, um so weniger haltbar ist dieselbe. Bei den durch Oelnahrung erzeugten Hämoconien tritt bei 11° C. noch keine Erstarrung ein, daher auch geringeres Zusammenkleben derselben und geringeres oder fehlendes Aufrahmen. Auch der Rückstand des Aetherextractes eines trüben Serums ist verschieden, je nachdem ob Oel oder Butter genossen war: nach Oelnahrung bleibt nach Verdunsten des Aetherextractes des trüben Serums ein Rückstand aus feinen, glänzenden gelben Tröpfchen. Der Rückstand nach Butternahrung ist bei Zimmertemperatur weiss und blättrig-fest. Wenn nun aber die durch Butter- (resp. Schweinefett-) Nahrung bedingten Hämoconien einen Erstarrungs-

Digitized by Google

punkt haben, welcher dem der Butter (resp. des Schweinefettes) naheliegt, und die durch Oelnahrung bedingten Hämoconien einen Erstarrungspunkt haben, der dem Erstarrungspunkt des Oeles naheliegt, so ist es wahrscheinlich, dass die Hämoconien das eine Mal der Butter (resp. Schweinefett), das andere Mal dem Oel identisch oder nahe verwandt sind. Zur Bestimmung der J-Zahl genügte bis jetzt die gewonnene Fettmenge nicht.

Wir können mithin den III. Satz aufstellen:

Die Trübung des Blutserums des Menschen nach Fettnahrung ist bedingt durch eine ausserordentlich feine Fettsuspension im Serum. Dies Fett ist wahrscheinlich mit dem verfütterten Fett identisch.

An dieser Stelle soll noch eine Thatsache kurz erwähnt werden: Bei Kaninchen gelang es mit keiner Fettart trübes Serum zu erzeugen. Beim Menschen trat nach Butternahrung stark trübes Serum auf, nach Oelnahrung war die Trübung sehr gering oder fehlte ganz. Bei Katzen wurde sowohl nach Verfütterung von Butter als auch nach Sesam- oder Olivenöl ein sehr trübes Serum beobachtet. Ob diese Verschiedenheit darauf beruht, dass die einzelnen Thierspecies (Pflanzenfresser, Omnivoren, Fleischfresser) die Fette verschieden gut resorbiren, oder darauf, dass bei ihnen die Factoren, welche die Hämoconien aus dem Blute verschwinden lassen, verschieden sind, darüber sind unsere Versuche noch nicht abgeschlossen.

V. Die Aufrahmung.

Bereits auf Seite 753 wurde auf die auffallende Erscheinung hingewiesen, dass ein normales Serum eines Menschen, der eine mässige Buttermenge zu sich genommen hat, sich im Eisschrank in 2 scharf von einander abgegrenzte Theile trennt: eine obere, undurchsichtige, weisse Rahmschicht und eine untere Schicht, die dem klaren Serum des nüchternen Menschen gleicht.

Zeit	Nahrungsmittel, enthält:	Eiweiss in g	Kohlehydrate in g	Fett in g	Calorien*)
7 Uhr morgens	100 g Sahne	3,76	4	25—37 %	120
	30 g Butter**)	0,36	—	26,0	240
11½ Uhr vorm.	500 g Weinsuppe m. Sago	—	90	—	530
	150 g Rindfleisch, mager, gekocht	55,00	—	4,0	264
	400 g Salzkartoffeln	8,32	84	0,5	384
	200 g Apfelmus	0,80	26	—	111,5
2 Uhr nachm.	400 g Kaffee und 1 trockene Semmel				66
½6 Uhr nachm.	500 g Weinsuppe m. Sago	—	90	—	530
	2 Semmeln				132
	30 g rohes Fleisch	6,57	—	0,3	31
	Summe:	74,70	295	56—68	2374

*) Die Zahlen sind Mittelwerthe aus einer grösseren Anzahl Analysen, die im Laboratorium der Apotheke des städt. Krankenhauses zu Stettin vorgenommen wurden.
**) Die Butter wurde geschmolzen in die heisse Sahne gegeben.

Digitized by Google

Es lag nahe, die Höhe der Rahmschicht über einem Serum als Maass für seinen Gehalt an Hämoconien zu benutzen und mit diesem Werth den Verlauf des Hämoconiengehaltes des Serums nach einer bestimmten Fettnahrung zu bestimmen. Die Versuchsanordnung war folgende: Am Tage vor dem Versuch Abends 6 Uhr bekommt der Patient die letzte Nahrung. Am Versuchstag bekommt er die vorstehend (S. 755) beschriebene Kost:

Dem zu Untersuchenden wurde mit dem Schröpfkopfe Blut entnommen und zwar an den in den folgenden Curven angegebenen Zeiten. Es wurden jedes Mal 15 ccm Blut entnommen, in ein Centrifugenglas gefüllt und auf Eis gestellt. Am nächsten Morgen, wenn sich der Blutkuchen vom Serum getrennt hatte, wurde centrifugirt und das obenstehende Serum in Reagensgläser von ca. 5 cm Länge und $^1/_2$ cm Durchmesser gefüllt, darauf wurde es wieder in den Eisschrank gestellt. 3 Tage später wurde die Höhe der Rahmschicht notirt. Wenn auch bei dieser Versuchsanordnung die Rahmschicht nur bis zu 2 mm dick war, so konnten doch deutliche Unterschiede in der Intensität der Rahmschicht zu den verschiedenen Zeiten erkannt werden. Es bedeutet in den folgenden Curven: 0 = klar, kein Rahm, 1 = Spur Rahm, 2 = deutlicher Rahm, 3 = mittelstarker Rahm, 4 = starker Rahm, 5 = sehr starker Rahm.

In den folgenden Curven sind in der Horizontalen die Tages-Stunden von 7 Uhr Morgens bis 8 Uhr Abends angegeben, in der Verticalen die Intensitätsgrade der Rahmschicht in der oben angegebenen Weise (Taf. XXI).

Um eine genauere Vorstellung von der Menge des Rahmes zu bekommen, wurde das abcentrifugirte Serum in Röhren von 45 cm Länge und 3,5 mm lichter Weite gefüllt, deren unteres Ende zugeschmolzen war. Die Einfüllung geschieht ohne Schwierigkeit mit einer Pravazschen Spritze mit langer Nadel. Darauf bleibt das Serum 2 Tage im Eisschrank stehen. Dann wird die Höhe der Rahmschicht (mit der Lupe) abgelesen.

Auf Tafel XXII ist ein derartiger Versuch in $^1/_2$ natürlicher Grösse photographirt: man sieht die Glasröhren in einem Holzgestell stehend. Die Röhren sind, um Verwechselungen auszuschliessen, mit No. 1—6 signirt. Dass das Serum hier ziemlich dunkel erscheint, liegt daran, dass der dunkle Hintergrund durchscheint. Röhre 3 ist durch eine zufällige Spiegelung heller als die anderen Röhren, in Natur war sie ebenso hell. Oben sind die Röhren, um Verdunstung und Verunreinigungen zu verhindern, mit Wachs verschlossen. Das Serum stammt von einem Patienten, der Morgens um 7 Uhr 100 g Sahne und 70 g Butter genossen hatte und Tags über die auf Seite 755 genannte Kost bekam. Geschröpft wurde er um 7, 10, 1, 4, 6, 8 Uhr.

Die diesen Röhren entsprechende Curve bietet nebenstehendes Bild:

In den folgenden Versuchen ist stets, wenn nichts anderes angegeben ist, früh 100 g Sahne + 70 g Butter gegeben.

In den Curven giebt die Horizontale die Zeit in Stunden an von 7 Uhr Morgens bis 8 Uhr Abends. Die Verticale giebt die Höhe der Rahmschicht in Millimetern an (Taf. XXIII).

Digitized by Google

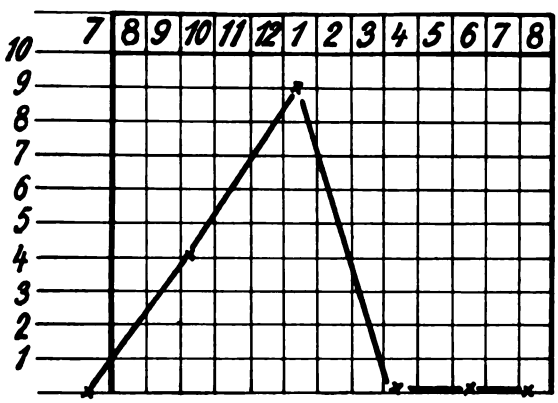
Aus der Betrachtung dieser Curven ergiebt sich:

1. In der 2.—3. Stunde nach einer Fettmahlzeit tritt eine Trübung des Blutserums auf. Bisweilen ist schon nach 1 Stunde eine Trübung wahrnehmbar. (Curve 1, 2, 6, 7, 11, 12, 14, 15, 18, 19.)

2. Die grösste Anzahl Hämoconien führt das Blut etwa 6 Stunden nach einer Fettnahrung mit sich. (Curve 1, 2, 5, 7, 9, 10, 13, 16, 18, 19, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 40, 41.)

3. Hierauf schwinden die Hämoconien schnell aus dem Blute, so dass häufig nach 8 Stunden (Curve 2, 8, 11, 12, 29, 32, 34, 35, 39), fast immer nach 10 Stunden (Curve 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 20, 25, 26, 27, 29, 32, 33, 34, 35, 38, 39) das Serum vollkommen klar ist.

Diese Resultate stimmen gut überein mit einer Angabe, die sich gelegentlich in der Litteratur findet: Gumbrecht (l. c.) sagt, Buchmann habe bei 5 Personen nach reichlicher Mahlzeit eine Trübung des Blutserums gesehen. Die Trübung begann



$^1/_2$ Stunde nach der Nahrungsaufnahme, war nach 6—8 Stunden am stärksten und verschwand nach 18 Stunden. Dagegen giebt A. Neumann (l. c.) an, die meisten ultramikroskopischen Körperchen finden sich $1^1/_2$ Stunden nach einer Fettmahlzeit im Blut. Diese Abweichung von unseren Angaben erklärt sich wohl daraus, dass er nicht lange genug den Versuch fortsetzte, er giebt wenigstens nicht an, wann die Hämoconien wieder fast verschwunden sind.

An einigen unserer Curven fällt ein zweiter Anstieg um 6—8 Uhr Nachmittags auf (Curve 14, 15, 16, 17, 18, 19, 28, 30, 31, 40, 42). Dieser Anstieg ist wohl dadurch bedingt, dass das um $11^1/_2$ Uhr, also 6 Stunden vorher gegebene Rindfleisch mehr oder weniger grosse Mengen Fett enthält. Es empfiehlt sich daher, in späteren Versuchen ein anderes Mittagessen zu wählen, das vollkommen fettfrei ist.

Auffallend ist ferner die verschiedene Höhe der Curven. Man könnte glauben, dass dies darauf beruht, dass bei der Gerinnung des Blutes bald mehr bald weniger Hämoconien in dem Gerinnsel eingeschlossen werden. Doch ist dies nur in geringem Grade der Fall. Denn wenn man nach einer Fettnahrung eine Blutprobe entnimmt, bei einem Theil derselben durch Hirudinzusatz die Gerinnung verhindert und dann die Sera beider

Digitized by Google

Proben aufrahmen lässt, bieten beide eine fast gleich hohe Rahmschicht. Ferner könnte die verschiedene Curvenhöhe durch die verschiedene Blutmenge der verschiedenen Menschen bedingt sein, indem bei Menschen mit viel Blut eine stärkere Verdünnung des Chylus eintritt. Aber auch dies ist nicht der ausschlaggebende Faktor, wie aus den beigefügten Körpergewichtszahlen hervorgeht (falls man annimmt, dass Körpergewicht und Blutmenge etwa parallel sind). Dagegen spricht auch der auffallende Wechsel in der Curvenhöhe bei derselben Person an verschiedenen Tagen (Curve 33 und 34, 35, 29 und 30). Um diese Schwankungen zu sehen, wurden noch die folgenden Versuche angestellt: an 2 aufeinanderfolgenden Tagen wurde den zu Untersuchenden früh um 7 Uhr 100 g Sahne mit 70 g Butter gegeben. Darauf bekamen sie bis 1 Uhr fettfreie Kost. Um 10 und 1 Uhr wurden sie geschröpft und das Blutserum in die hohen Röhren gefüllt:

1. Z., alkoholische Neuritis, Arteriosklerose.

	um 10 Uhr	um 1 Uhr
am 1. Tag	0 mm Rahm	1 mm Rahm
am 2. Tag	$^1/_2$ mm Rahm	1 mm Rahm

2. B., acute Nephritis.

	um 10 Uhr	um 1 Uhr
am 1. Tag	3,5 mm Rahm	1 mm Rahm
am 2. Tag	4 mm Rahm	9 mm Rahm

3. H., Arteriosklerose.

	um 10 Uhr	um 1 Uhr
am 1. Tag	12 mm Rahm	23 mm Rahm
am 2. Tag	4 mm Rahm	7 mm Rahm

Während wir also Beginn, Maximum und Ende der Verdauungslipämie beim Gesunden nach einer bestimmten Probekost angeben können, können wir noch keinen Aufschluss über die Bedeutung der Höhe der Curve zur Zeit des Maximums geben.

Die Form der Curven wird bedingt:

1. durch die Geschwindigkeit und Vollständigkeit der Fettresorption aus dem Darm (Curve 21, 22, 23, 24),

2. durch die Geschwindigkeit des Chylusstromes,

3. durch die Geschwindigkeit und Vollständigkeit der Processe, welche die Hämoconien aus dem Blute verschwinden lassen,

4. durch das Körpergewicht.

Wie sich diese Vorgänge superponiren und wie die einzelnen Curven nach ihnen zu analysiren sind, bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Digitized by Google

Es ist also eine Methode gefunden, die es ermöglicht, uns ein genaues Bild von dem zeitlichen Verlauf und der Intensität der Verdauungslipämie zu schaffen. Da die Hauptpunkte der Curve (Beginn, Maximum und Ende) für den normalen Menschen festgelegt sind, so genügt es in Fällen, in denen man nur wenig Blut entnehmen darf, nur zu diesen Hauptzeiten die Blutprobe (etwa durch Venenpunktion) zu entnehmen. Um zu sehen, ob ein Serum früh nüchtern und 10 Stunden nach einem Sahnefrühstück klar ist, genügen je 2—3 ccm Blut. Um die Intensität der Verdauungslipämie auf der Höhe derselben zu bestimmen, genügen 10—15 ccm Blut. Somit kann man sich mit 15—20 ccm Blut über Verlauf und Intensität der Verdauungslipämie des zu Untersuchenden orientiren.

Diese Aufrahmungsmethode hat vor der Methode Neumann's den Vortheil, dass man objective Zahlen enthält und nicht auf die Anwendung des Ultramikroskopes angewiesen ist.

Wir haben die Methode practisch bisher gelegentlich angewandt, um zu entscheiden, ob bei Patienten mit Fettstuhl, wenigstens ein Bruchtheil des dargereichten Fettes resorbirt wird, um danach die Diät einrichten zu können.

VI. Fett im klaren Serum.

Zum Schluss sei noch kurz die Frage gestreift, ob die Suspension die einzige Form ist, in der sich freies Fett im Blute findet. Wenn dies der Fall wäre, so müsste das klare Serum des nüchternen Menschen, in dem man auch mit dem Ultramikroskop nur sehr wenig Hämoconien sieht, fast frei von Fett sein. Viele Untersucher haben aber gezeigt, dass auch das Blut des Hungernden Fett enthält. Allerdings haben sie nicht das Serum getrennt untersucht. Wir haben wiederholt das klare Serum Nüchterner mit Aether extrahirt und gefunden, dass es nicht wenig Fett enthält. Ein Theil des im nüchternen Blute enthaltenen Fettes scheint bekanntlich an Eiweiss gebunden zu sein, denn nach Versuchen von C. Dormeyer[1]) kann man eine gewisse Fettmenge des Blutes erst nachweisen, nachdem es mit Pepsin und Salzsäure verdaut ist. Dasjenige Fett aber, welches aus dem unverdauten Serum durch Aetherextraktion gewonnen ist, muss frei in ihm circulirt haben. Da man mit der stärksten Vergrösserung (dem Ultramikroskop) die Theilchen dieses Fettes nicht sehen kann, so muss man annehmen, dass wir es hier mit einer Lösung von Fett im Serum oder einer so feinen Vertheilung des Fettes zu thun haben, dass schwer zu entscheiden ist, ob es eine feinste Suspension oder ein Colloid ist. Zwischen jenen 3 Formen (Lösung, Colloid, Suspension) giebt es ja continuirliche Uebergänge.

Zum Schluss sei es gestattet, noch einmal die Resultate dieser Untersuchungen zusammenzufassen:

1. Das Blutserum eines Menschen, welcher 12 Stunden gehungert hat, ist klar.

---

1) C. Dormeyer, Pflüger's Archiv. Bd. 65. S. 90.

Digitized by Google

2. In dem klaren Serum eines nüchternen Menschen findet sich Fett in Lösung oder als Colloid oder in so feiner Suspension, dass es optisch in keiner Weise wahrgenommen werden kann.

3. Das Serum jedes gesunden Menschen ist nach Aufnahme einer mässigen Menge Fettes, wie sie der üblichen Ernährungsform entspricht, milchig getrübt, nach Aufnahme anderer Nahrungsmittel bleibt es klar.

4. Für serologische Untersuchungen ist es nöthig, das Blut zu entnehmen, nachdem der Patient 12 Stunden kein Fett zu sich genommen hat.

5. Die erwähnte Trübung des Serums nach Fettnahrung ist bedingt durch eine ausserordentlich feine Suspension des verfütterten Fettes im Serum (Hämoconien).

6. Die durch Butterdarreichung erzeugten Hämoconien rahmen auf. Aus der Höhe der Rahmschicht kann man einen Schluss auf den Hämoconiengehalt des Serums ziehen.

7. Nach Darreichung von Milchfett beginnt die Trübung nach 1—2 Stunden, erreicht ihre Höhe nach etwa 6 Stunden und ist nach 8—10 Stunden geschwunden.

8. Die Intensität der durch Fettnahrung erzeugten Trübung des Serums ist verschieden, je nach der verfütterten Fettart und nach der Thierart, welcher das Fett verfüttert wurde.

9. Bei Kranken mit aufgehobener Fettresorption fehlt die Trübung des Serums nach Fettnahrung.

Digitized by Google

XLVIII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königl. Charité in Berlin.

Zur Frage der Herkunft der endogenen Harnsäure und ihrer Beziehung zur Verdauung.

Von

Th. Brugsch und **A. Schittenhelm,**
klinischen Assistenten.

Wir haben uns daran gewöhnt, beim Harnsäurestoffwechsel von einem exogenen und einem endogenen Antheil der mit dem Urin ausgeschiedenen Harnsäure zu reden. Die Abgrenzung des endogenen Antheils lässt sich sehr einfach bewerkstelligen, seitdem wir uns darüber klar sind, dass der Nucleinstoffwechsel ein abgeschlossenes Ganzes bildet und die Harnsäure nur einen, in der Einfuhr genau controllirbaren Ursprung, die Purinbasen hat. Wir bestimmten den endogenen Antheil zunächst nach Waldvogel und Schreiber[1]) dadurch, dass wir den absoluten Hungerwerth nahmen, und es fand sich nach diesen Autoren eine Menge von 0,2 g Harnsäure pro die. Es stellte sich jedoch vornehmlich durch Untersuchungen von Burian und Schur, dann auch Löwy, Sivèn u. a. heraus, dass der absolute Hungerwerth tiefer liegt als der relative, wenn man so sagen will, d. h. als derjenige Werth, welcher sich ergiebt, wenn man die Versuchsperson in voller Nahrung erhält, aus der aber die Harnsäurevorstufen stricte ferngehalten werden. Wenn man also eine Versuchsperson aus absolutem Hunger auf ausreichende aber gänzlich purinfreie Ernährung setzt, so erhöht sich der endogene Harnsäurewerth des Urins um ein Weniges. Später hat sich übrigens herausgestellt, dass der endogene Werth absolut keinen constanten Werth darstellt. Vielmehr schwankt er zwischen weiten Grenzen je nach der Individualität [Kaufmann und Mohr[2])]. Dasselbe trifft beim

---

1) Schreiber und Waldvogel. Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie. 1902. Bd. 42.

2) Kaufmann und Mohr. Beiträge zur Alloxur-Körperfrage. Arch. f. klin. Med. 1902. Bd. 74.

Digitized by Google

absoluten Hungerwerth zu. So hat Brugsch[1]) bei dem Hungerkünstler Succi als Mittel vom 23.—30. Hungertag 0,13 g Purinkörperstickstoff im Urin gefunden, was nach Abzug vom Purinbasenantheil doch immer noch ca. 0,3—0,35 g Harnsäure als Hungerwerth ergeben würde, also bedeutend mehr, als der von Schreiber und Waldvogel aufgestellte. So nähert sich der absolute Hungerwerth dem relativen, und wenn auch sicherlich bei jedem Menschen zwischen beiden ein Unterschied besteht, so ist derselbe doch wohl kein constanter und hat genau so individuelle Schwankungen, wie der endogene Harnsäurewerth überhaupt. Uebrigens möchten wir hier die Schlussfolgerungen von Brugsch aus dem Hungerversuch mit Succi genauer anführen. Er sagt, im allgemeinen liegen die absoluten Hungerwerthe nicht sehr beträchtlich unter dem für einen normalen Mann gefundenen Durchschnittswerth; aber sie zeigen die Tendenz zu sinken.

Es fragt sich nun, wo leitet diese Differenz zwischen dem absoluten Hungerwerth und dem eigentlichen endogenen Harnsäurewerth ihren Ursprung her. Brugsch beschäftigte sich schon mit dieser Frage. Er meint, die Tendenz der Purinwerthe zum Abnehmen im absoluten Hunger lasse sich vielleicht aus dem Bestreben des Körpers zu sparen, erklären. Der Energieverbrauch im Körper verhalte sich ja gleich wie bei normaler Ernährung und es könne sich also schwerlich um herabgeminderte Zellenthätigkeit handeln. Dagegen wäre die Möglichkeit vorhanden, dass erstens die synthetischen Processe der Purinbildung im Hunger abnehmen oder aber die Zersetzung der Purine im Körper eine grössere als in der Norm sei. Schliesslich sei noch die Vorstellung nicht ganz von der Hand zu weisen, dass ein Theil der in die Blutbahn durch Abbau hineingeworfenen Purine an anderer Stelle wieder in Verwendung käme.

Wir können diese Erwägungen noch heute voll anerkennen. Wir möchten aber zur Ueberlegung anheimgeben, ob nicht vielleicht trotz gleichen Energieverbrauches eine partiell verminderte Zellthätigkeit vorkommen kann. Die Träger der Harnsäurevorstufen im thierischen Organismus sind die Zellkerne. Diese aber repräsentieren in ihrer Intactheit die Lebensfähigkeit der Zelle. Sobald der Zellkern zu Grunde geht, ist es um die Zelle geschehen. Man kann sich also wohl vorstellen, dass der Organismus im Hunger das Zellprotoplasma wohl bis zu einem gewissen Grade angreift und das thut er ja zweifellos. Er hat aber das grösste Interesse, am Zellkern zu sparen, viel mehr als am Protoplasma. Es wäre daher verständlich und es entspricht den Erfahrungen des Hungerstoffwechsels, dass der Körper darin zur Deckung seines Energiebedarfs zunächst das ihm weniger werthvolle Material angreift, indem hier ganz besonders gespart und das Zellkernmaterial so wenig wie möglich verschleudert würde. Hieran reihen sich die

---

1) Brugsch, Th. Eiweisszerfall und Acidosis im extremen Hunger mit besonderer Berücksichtigung der Stickstoffvertheilung im Harn. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1906. Bd. 1, S. 1—12.

Digitized by Google

anderen schon von Brugsch ausgeführten Möglichkeiten, die wir nicht noch einmal auszuführen brauchen.

Es ist nun andererseits leicht verständlich, dass beim Einsetzen der completten Ernährung trotz absoluter Purinfreiheit der Urinharnsäurewerth ansteigt. Zunächst fallen all die gewichtigen Gründe für den Organismus weg, sein Zellkernmaterial auf's äusserste zu sparen. Er hat ja jetzt wieder Material im Ueberfluss, neues zu bilden. Dadurch vollzieht sich wohl der intermediäre Stoffwechsel, der Auf- und Abbau der organischen Substanz lebhafter und intensiver. Der Möglichkeiten giebt es auf dem Gebiete des Nucleinstoffwechsels zahlreiche, wie aus den früheren Ausführungen Schittenhelm's[1]) ohne weiteres ersichtlich ist.

Zu all' den angeführten Ursachen für die Differenz zwischen dem absoluten Hunger- nnd dem eigentlichen endogenen Werth der Urinharnsäure kommt nun noch die Thatsache hinzu, dass der Organismus im zweiten Fall Verdauungsarbeit leistet. Dass aber die Kost einen, wenn auch geringen Einfluss hat, wissen wir schon durch Kaufmann und Mohr[2]), welche feststellten, dass purinfreie Kost je nach der Menge der Nahrung den endogenen Werth beeinflussen kann. — Wir führen hier einen Versuch (V) Schittenhelm's[3]) an, welchen wir hier einfügen, weil er zeigt, wie gering bei einem Individuum mit normalem Stoffwechsel die durch verschiedene, aber stets purinfreie Kostform hervorgerufene Schwankung der Urinharnsäure ist. Schittenhelm fand bei seiner sehr zuverlässigen Versuchsperson bei purinfreier, aber einweissreicher Kost einen endogenen Mittelwerth (5 Tage) von 0,132 g Harnsäurestickstoff und 0,0115 g Basenstickstoff; diese Werthe gingen bei purinfreier und eiweissarmer Kost, die also wesentlich aus Kohlenhydraten und Fetten bestand, herunter auf 0,119 g Harnsäurestickstoff (5 Tage) und 0,009 g Basenstickstoff. Die Differenz, welche in diesem Fall durch den Wechsel von der eiweissreichen zur eiweissarmen Kost veranlasst wurde, betrug demnach 0,013 g Harnsäure- und 0,0025 g Purinbasenstickstoff. Die eiweissreiche Kost veranlasste also nur eine Mehrausfuhr von 0,039 g Harnsäure pro Tag.

Versuch.

Fritz F., 20 Jahre, Dystrophia muscul.

Kost vom 28. August bis 1. September 1903: 500 Milch, 100 Semmel, 400 Kartoffelbrei, 200 Kompott, 30 Butter, 100 Brot, 50 Käse, 500 Bier, 250 Wein.

Vom 2.—6. September: 500 Kartoffelsuppe, ca. 20 Stück frische Pflaumen, 200 Kartoffelbrei, 100 Kompott, 50 Semmel, 25 Butter, 5—6 frische Birnen, 250 Bouillon, 250 Wein.

---

1) Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. 89. S. 266.

2) Arch. f. klin. Med. 1902. Bd. 74.

3) Schittenhelm, A. Die Purinkörper der Fäces etc. D. Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 81. S. 431 u. 432.

Digitized by Google

Vom 7.—12. September: 1000 Kaffee, 100 Semmel, 150 Brot, 2 Eier, 200 Kalbsmilch, 50 Butter, 200 Kompott, 100 Wurst, 250 Wein. Stuhl nicht ganz regelmässig.

Datum	Nahrung	Urin				Fäces		
		ccm Tagesmenge	N	U-N	Basen-N	Gramm Tagesmenge trocken	N	Basen-N
28. 8. 1904	purinfrei	1000	6,36	0,139	0,009			
29. 8. 1904		950	5,92	0,127	0,010	13,0	0,67	0,015
30. 8. 1904		480	6,115	0,136	0,011			
31. 8. 1904		585	7,5	0,14	0,009	34,4	1,59	0,045
1. 9. 1904		410	5,07	0,117	0,015	37,8	1,46	0,054
2. 9. 1904	purin- u. eiweiss-	600	5,01	0,137	0,011	34,2	1,65	0,062
3. 9. 1904	frei	600	3,42	0,11	0,009	23,7	1,21	0,048
4. 9. 1904		630	2,97	0,105	0,009			
5. 9. 1904		720	1,58	0,125	0,01	53,8	3,44	0,11
6. 9. 1904		615	2,93	0,122	0,008	26,1	0,91	0,063
7. 9. 1904	purin- u. eiweiss-	1180	5,95	0,196	0,016			
8. 9. 1904	reich	980	6,82	0,21	0,015	37,6	2,32	0,14
9. 9. 1904		720	7,08	0,23	0,015			
10. 9. 1904		980	9,66	0,299	0,015	41,5	2,66	0,13
11. 9. 1904		840	7,45	0,18	0,017			
12. 9. 1904		1210	7,32	0,23	0,019	35,5	2,38	0,11
Mittelwerthe:								
28. 8.—1. 9. 1904	purinfrei . . .	685	6,19	0,132	0,0115	17,04	0,745	0,023
2.—6. 9. 1904	purin- u. eiweissfrei	633	3,18	0,119	0,009	27,4	1,44	0,057
7.—12. 9. 1904	purin- u. eiweiss-reich	952	7,38	0,223	0,016	19,1	1,23	0,063

Es würde uns nicht einfallen, diese minimale Schwankung, welche sich leicht und ungezwungen nach allem Gesagten erklären lässt, weiterer Ausführung zu würdigen, wenn nicht in jüngster Zeit Hirschstein[1]) gerade auf derartige Beobachtungen wichtige Schlüsse aufgebaut hätte. Auf Grund von Stoffwechselversuchen fand er zunächst, dass die Zufuhr von purinfreiem Eiweiss die Production der endogenen Harnsäure steigert und schliesst weiter aus seinen Versuchen, dass die endogene Harnsäure mindestens zu 70 pCt. der Verdauungsthätigkeit entstammt und nur für etwa 30 pCt. andere Ursachen, wie Zellzerfall etc., heranzuziehen sind. Durch weitere am Hunde angestellte Versuche erweist Hirschstein, dass in vorher sicher purinfreiem Nahrungsgemisch nach mehrstündiger Verdauung nicht unbedeutende Mengen von Purinbasen nachgewiesen werden und spricht ferner die Ansicht aus, es gehe aus seinen Versuchen unzweifelhaft hervor, dass während der Verdauung die dem Digestionstractus zugehörigen Drüsen ein purinhaltiges Secret liefern. Er meint endlich, er könne aus Allem mit hoher Wahrscheinlichkeit den Schluss ziehen, dass auch beim Menschen die während der Verdauungsthätigkeit ausgeschiedene endogene Harnsäure diesen Purinkörpern ihren Ursprung verdankt. Die zugeführte purinfreie Nahrung

1) Hirschstein, L. Die Beziehungen der endogenen Harnsäure zur Verdauung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907. Bd. 57. S. 229 u. ff.

Digitized by Google

wird also bereits im Magen-Darmkanal mit Purinkörpern durchsetzt und verhält sich dann natürlich so, als wenn von Anfang an purinhaltiges Material zur Anfnahme gelangt wäre.

Wir bedauern, dieser Auffassung Hirschstein's nicht folgen zu können und, obwohl er sich in derselben Arbeit über die nach Form und Inhalt gleich merkwürdige ablehnende Kritik Schittenhelm's beschwert, wiederum seine Werthe und seine Ausführungen einer kritischen Betrachtung unterziehen zu müssen, weil sie mit unseren eigenen Erfahrungen absolut nicht in Einklang zu bringen sind. Wie sollte denn beim Hungerkünstler Succi der von Brugsch gefundene endogene Harnsäurewerth von 0,3—0,35 g erklärt werden können, wo doch die Darmthätigkeit seit Wochen bereits fast total ausgeschaltet war? Wenn wir aber mit Hirschstein annehmen, dass bei einfallender Darmthätigkeit noch 70 pCt. hinzuzurechnen wären, zu welch hohem endogenen Werth kämen wir da! Andererseits wie erklärt sich der minimale Unterschied bei eiweissfreier und eiweissreicher Nahrung im Schittenhelm'schen Versuch? An diesem können wir übrigens die Behauptungen Hirschstein's weiter verfolgen. Während nämlich trotz Wechsels der Kostform, den physiologischen Grundsätzen entsprechend, die Urinharnsäurewerthe nur minimal schwanken, zeigen sich viel auffallendere Unterschiede in dem Purinbasengehalte der Fäces. Hier besteht aber ein umgekehrtes Verhalten, indem der Purinstickstoff bei Zulage der schwerer verdaulichen und daher voluminöseren Koth gebenden Kohlenhydrate um mehr als das Doppelte ansteigt gegenüber der leichter verdaulichen und daher weniger voluminösen purinfreien Kost. Diese Beobachtung fand sich durch andere ähnliche bestätigt, so dass Schittenhelm den Satz aufstellen konnte: „Der Purinstickstoff des Kothes steht in directer Beziehung zur Menge seiner Trockensubstanz". Ein schlackenreicher Koth enthält stets auch relativ reichlich Purinstickstoff. Es findet sich daher bei kohlenhydratreicher grober Kost, auch wenn sie vollkommen purinfrei ist, ebensoviel oder sogar noch mehr Purinstickstoff im Koth, wie bei einer leicht verdaulichen und resorbirbaren Kost, die sogar mässige Mengen Purinstickstoff enthält.

Schittenhelm ging nun in Verfolgung früherer Versuche von Krüger und Schittenhelm[1]) auch daran, die Ursachen für dieses Verhalten zu finden und stellte zunächst fest, dass, da nach Schmidt und Strassburger der schlackenreiche Koth mehr Bakterien enthält, welche ihrerseits wieder nach Schittenhelm und Tollens[2]) 3,3 pCt. Purinbasenstickstoff führen, so dass von den gesammten Purinbasen des Kothes normaler Menschen bei gemischter Diät 18—25 pCt. auf die Purinbasen der Bakterien zu rechnen sind, die Ursache des erhöhten Puringehaltes zum Theil mit dem vermehrten Bakteriengehalte zusammenhängt. Sodann

1) Krüger u. Schittenhelm, Die Purinkörper der Fäces. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1902. Bd. 35. u. 1904. Bd. 41.

2) Schittenhelm u. Tollens, Untersuchungen über den quantitativen Antheil der Bakterien an Stickstoff und Purinbasen der Fäces. Centralbl. f. inn. Med. 1904. Bd. 25.

Digitized by Google

scheuert der schlackenreiche Koth in erheblicherem Maasse die Darmwand ab, als schlackenarme Fäces und reisst auf diese Weise eine Anzahl purinhaltiger Darmepithelien mit, welche bei dem Gesammtresultat sicher ins Gewicht fallen, so dass Schittenhelm schliesst, man wird nicht fehlgehen, dass ein beträchtlicher Theil der Kothpurine ihren Ursprung in der Darmwand, d. h. den Darmepithelien hat.

Schittenhelm hat damals bereits die Darmsäfte, soweit zugänglich, in Untersuchung gezogen und betont, dass normale Galle keine Purinbasen enthält und dass menschliches Pankreassecret, welches aus einer Pankreasfistel gewonnen war, nur so geringe Mengen von Purinsubstanzen enthalten, dass dieselben keinen nennenswerthen Antheil an den Kothpurinen ausmachen dürften.

Die Feststellungen Hirschstein's am Hunde könnten vielleicht darauf zurückzuführen sein, dass beim Hunde die Dinge etwas anders liegen als beim Menschen, und wir entschlossen uns daher, die Frage durch geeignete Versuche zu entscheiden.

Zunächst analysirten wir reine von Fistelhunden gewonnene Verdauungssäfte, die wir der Güte des Herrn Professor Dr. London in Petersburg verdanken, welchem wir hierfür auch an dieser Stelle unseren Dank sagen.

Der Gang des Versuchs war der übliche und oft angegebene. Eine bestimmte Menge der Verdauungsflüssigkeit wird durch 5 stündiges Kochen mit 5 proc. Schwefelsäure aufgeschlossen. Nach Absättigung der Schwefelsäure mit Alkali wird essigsauer gemacht, vom ausfallenden Eiweiss abfiltrirt und nun mit Kupfersulfat-Bisulfit gefällt. Der gut gewaschene Niederschlag wird mit Schwefelwasserstoff zerlegt; das Filtrat des Schwefelkupfers salzsauer eingeengt und nun eine zweite Kupferfällung oder eine Silberfällung angeschlossen, aus deren Stickstoffgehalt (nach Kjeldahl bestimmt) die Menge der Purinbasen erhalten wurde.

Versuch 1. 60 ccm Hundemagensaft (wasserklare Flüssigkeit) enthalten keine Purinkörper[1]).

Versuch 2. 100 ccm Pankreassaft (im Vacuum eingeengt und als Trockenpulver analysirt) enthalten eine minimale Menge (0,001 g) Purinbasenstickstoff.

Versuch 3. 50 ccm Darmsaft (ebenfalls im Vacuum eingeengt und als Trockenpulver analysirt) enthalten nur so geringe Spuren von Purinbasen, dass sie nicht quantitativ bestimmbar sind.

Versuch 4. 500 ccm Galle vom Menschen (Gallenfistel: Dr. Unger) enthalten so geringe Spuren von Purinkörpern, dass sie nicht quantitativ bestimmbar sind.

Es besteht also eine genaue Uebereinstimmung mit den früheren Befunden Schittenhelm's am Menschen und es können unter keinen Umständen die Verdauungssäfte die Ursache für den Purin-

1) Ein gleiches Resultat ergab die Untersuchung von 100 ccm Magensaft eines Fistelhundes, den uns freundlicher Weise Dr. Pincussohn zur Verfügung gestellt hat.

Digitized by Google

basengehalt des Kothes und damit im Hirschstein'schen Sinne für 70 pCt. der endogenen Harnsäure sein[1]).

Dass der Hundekoth Purinbasen enthält, ist aber bereits von Schittenhelm festgestellt worden und zwar konnte er aus 1 kg frischen Hundekothes 0,138 g Basenstickstoff erhalten.

Wir wollten uns nun einmal selbst ein Bild davon machen, wie sich der Purinbasengehalt des Kothes beim Hunde unter dem Einfluss der Nahrung gestaltet. Zu diesem Zweck stellten wir zwei Versuche an.

Versuch 5. Ein 5 kg schwerer Hund musste 2 Tage hungern. Am Ende des zweiten Tages bekam er Ricinusöl. Am dritten Tag erhielt er 1,5 Liter Milch zu trinken und wurde 3 Stunden darauf getödtet. Der gesammte, gut gesammelte Magen- und Darminhalt wurde nach möglichster Entfernung der zahlreichen Eingeweidewürmer, wie oben beschrieben, verarbeitet.

Es wurden im Ganzen 0,007 g Basenstickstoff erhalten.

Versuch 6. Hund von 2 kg Gewicht, ebenso vorbereitet, erhielt $^3/_4$ Liter Milch. Er wurde nach 7 Stunden getödtet und der Versuch im Uebrigen genau wie der vorige zu Ende geführt.

Es wurden im Ganzen 0,0025 g Basenstickstoff erhalten.

Es sind also in der purinfreien Milch im Laufe der Verdauung Purinbasen aufgetreten. Daran können aber die Verdauungssäfte, wie deren Analysen zeigten, nicht die Schuld tragen. Vielmehr ist es das Naheliegendste, den Ursprung dieser geringen Mengen von Purinbasen zurückzuführen auf dieselbe Quelle wie beim Menschen, nämlich auf mitgerissene Darmepithelien und auf Darmbakterien.

Alles in allem widerlegen unsere Versuche im Verein mit den früheren und mit der vorhandenen Litteratur die Ansicht Hirschstein's, dass 70 pCt. der endogenen Harnsäure den Kothpurinen entstammen, zur Genüge. Die Ausscheidung der Purine in den Magen-Darmkanal während der Verdauung ist eine so geringe, dass selbst bei vollkommener Resorption derselben, was nie anzunehmen ist, da ein Theil, und zwar der grössere, sich in einer nur höchst schwer angreifbaren festgebundenen Form befindet, wir nicht annähernd zu Werthen gelangen, welche mit denen der endogenen Urinharnsäure in directe Beziehung sich setzen liessen, zumal wenn wir noch die absolut feststehende Thatsache in Betracht ziehen, dass von resorbirten Darmpurinen doch immer nur ca. 30—40 pCt. als Harnsäure im Urin erscheinen könnten, da der andere grössere Antheil in statu nascendi innerhalb der Organe selbst dem zerstörenden uricolytischen Fermente anheimfallen müsste.

Kehren wir wieder zu den Betrachtungen zurück, von welchen wir ausgegangen sind, so können wir nur sagen, dass wohl ein kleiner Theil der Differenzen zwischen absolutem Purinhungerwerth und eigentlichem

---

1) Vergl. hierzu Schittenhelm's Bemerkungen zu dem Nucleinstoffwechsel. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1906. Bd. 89 und Burian, die Herkunft der endogenen Harnsäure bei Mensch und Säugethier. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1905. Bd. 43. S. 532.

Digitized by Google

endogenen Purinwerth des Urins vielleicht auf mehr oder weniger intensive Resorption von Darmpurinen zurückzuführen ist. Dabei müssen wir am Darm genau ebenso mit einer permanenten Mauserung der Zellen rechnen, wie im allgemeinen Stoffwechselgetriebe. Der Hauptantheil des endogenen Harnsäure- resp. Purinwerthes aber und ebenso natürlich der Hungerpurinwerth des Harnes ist zweifellos in seinen Ursachen zurückzuführen auf Mauserungsvorgänge im Organismus selbst in dessen Organen als Folge des Lebensprocesses und seiner Bethätigungen.

Digitized by Google

XLIX.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königl. Charité in Berlin.

Die Amöben-Enteritis und ihre Beziehungen zur Dysenterie.

Von

Stabsarzt Dr. **Jürgens,**

Privatdocent an der Universität Berlin.

(Hierzu Tafel XXIV—XXVII.)

Die ätiologische Bedeutung der Amöben für eine anatomisch wie klinisch scharf charakterisirte Darmerkrankung hat sich seit einigen Jahren allgemeine Anerkennung verschafft. Insbesondere haben experimentelle Untersuchungen den Beweis geliefert, dass eine bestimmte Amöbenart im Stande ist, bei gewissen Versuchsthieren charakteristische Darmgeschwüre zu erzeugen, und es ist das Verdienst Schaudinn's[1]), gestützt auf meine[2]) Untersuchungen, mit seiner Autorität für die Trennung dieser Amöbe von allen anderen ähnlichen Protozoen und von solchen Gebilden, die für Amöben gehalten worden sind, eingetreten zu sein. Schon vor Schaudinn haben bekanntlich viele Autoren diese Amöbe untersucht und beschrieben, aber nicht immer mit der nöthigen Klarheit, so dass nach den vorliegenden Litteraturangaben eine Verwechselung mit anderen Amöben und überhaupt mit anderen Gebilden nicht ausgeschlossen war. So wurden in Deutschland während der letzten Ruhr-Epidemien in den Ausleerungen Ruhrkranker oft Gebilde gefunden, die den vermeintlichen Ruhramöben mancher Forscher täuschend ähnlich waren, und selbst Autoren, die sich viel mit Studien über Protozoen beschäftigt hatten, vermochten die Amöben-Frage z. B. bei der Döberitzer Ruhrepidemie zunächst nicht mit der nöthigen Sicherheit zu entscheiden. Dies hatte seinen Grund aber nicht etwa in der Schwierigkeit, Amöben von menschlichen Zellen zu unterscheiden, sondern lediglich in der Aehnlichkeit mancher eigenthümlich veränderten menschlichen Zellen mit den in der Litteratur beschriebenen und als Amöben gedeuteten Gebilden. Wer indessen einmal die Amöben oder gute Abbildungen von Amöben-Präparaten gesehen hat, wird eine Verwechselung dieser Protozoen mit anderen Gebilden nicht leicht für möglich halten.

---

1) Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. 1903. Bd. XIX. Heft 3.

2) Veröffentl. a. d. Gebiete des Militär-Sanitätswesens. 1902. Heft 20.

Digitized by Google

Im lebenden Zustand schützt davor schon ihre eigenthümliche lebhafte Beweglichkeit und das von mir beschriebene charakteristische Aussehen, aber auch in fixirten und gefärbten Schnittpräparaten treten die Unterschiede gegenüber den menschlichen Zellen so deutlich hervor, dass die Diagnose keine Schwierigkeit macht. Ich hebe dies ausdrücklich hervor, weil es nach den Angaben der Litteratur scheinen könnte, es sei die Unterscheidung dieser Protozoen von anderen Gebilden eine recht schwierige Sache. Auch über die Bedeutung der Amöben und über ihre Beziehungen zur Ruhr sind in der Litteratur so viele widersprechende Ansichten niedergelegt, dass ein Unbefangener sich durch Litteraturstudien kaum eine klare Vorstellung hierüber zu bilden vermag, und doch ist die Amöbenfrage heute bis zu einem gewissen Punkte geklärt und es ist durch die vorliegenden Arbeiten wenigstens eine feste Grundlage geschaffen für die Beurteilung der Amöben-Infection und ihrer Beziehung zur Dysenterie.

Die erste Beobachtung über die Amöben-Enteritis stammt von dem russischen Arzt Lösch[1]) aus dem Jahre 1873. Er fand die Amöben in den Ausleerungen eines an hartnäckigen Durchfällen leidenden Patienten und sprach sie als die Ursache dieser Enteritis an. Allerdings hielt er sie nicht für die primäre Ursache der Darmveränderungen, vielmehr nahm er an, dass die Protozoen eine secundäre Rolle in dem bereits erkrankten Darm spielten, immerhin ging seine Auffassung aber dahin, dass der Krankheitsprocess von den Amöben unterhalten würde.

Lösch hatte nun zwar seine Amöbe genau beschrieben, aber im Laufe der Zeit wurden von anderen Forschern in menschlichen Ausleerungen manchmal Gebilde gefunden, die nach der Beschreibung der Lösch'schen Amöbe in gewisser Beziehung ähnlich waren, indessen aber auch wieder manche Verschiedenheiten erkennen liesen. Und so gewann allmählich die Auffassung an Boden, dass mehrere Amöbenarten den menschlichen Darm bewohnen. Recht verwickelt wurde aber die Sache, als in dem Darminhalt und in der Darmwand von Ruhrkranken, die sicherlich an einer bacillären Ruhr litten, Zellen beobachtet wurden, die grosse Aehnlichkeit mit solchen als Amöben angesprochenen Gebilden hatten. Es fehlte eben ein charakteristisches Merkmal, wodurch die Identität der fraglichen Gebilde mit der Lösch'schen Amöbe sicher und einwandsfrei nachgewiesen wurde. Sicherlich sind sehr verschiedene Zellen als Amöben gedeutet worden und jeder Autor war bemüht, die Identität seiner Amöbe mit der von Lösch beschriebenen nachzuweisen. Hier hat nun Schaudinn Klarheit geschafft. Er war zu der Auffassung gelangt, dass die unter dem Namen Amoeba coli zusammengefassten Rhizopoden zwei ganz verschiedenen, nur in ihrem vegetativen Zustand äusserlich ähnlichen Arten angehören, und durch diese genaue Charakteristik und die Trennung der bisher beobachteten Amöben in 2 Arten, sind erst sichere Anhaltspunkte für die Identificirung der Amöben und amöbenähnlichen Gebilde geschaffen worden. Allerdings war sich Schau-

1) Lösch, Massenhafte Entwicklung von Amöben im Dickdarm. Virchow's Archiv. Bd. 65. 1875.

Digitized by Google

dinn der schwierigen Lage bezügtich der Identificirung der vielen Beobachtern vorgelegenen Amöben sehr wohl bewusst, und er lehnt es daher ab, nach den vorliegenden Beschreibungen die Amöben vieler Autoren der einen oder anderen Art zuzuweisen. Selbst in der ersten Beschreibung von Lösch vermisste er die sichere Kennzeichnung, die für die zoologische Nomenklatur nun einmal unentbehrlich ist. Daher legt Schaudinn seiner Einteilung der Amöben in eine harmlose und eine pathogene Art diejenigen Beschreibungen zu Grunde, in denen die betreffende Art genügend erkennbar charakterisirt ist. Für die harmlose Amöbe ist dies die Arbeit von Casagrandi und Barbagallo.[1]) Die Amöbe ist von diesen Autoren genau studirt und scharf charakterisirt worden, und Schaudinn nennt sie daher unter Beibehaltung der von den Autoren aufgestellten Gattung Entamoeba coli. Damit fällt die ursprüngliche Bezeichnung Amoeba coli, und auch alle anderen Namen, die dieser Amöbe seit Lösch gegeben wurden, können nur mehr oder weniger fragliche Synonyma hierzu bleiben.

Von dieser harmlosen Entamoeba coli scharf zu trennen ist nun eine zweite Form, die sich in ihrem Aussehen wie in ihrem Entwicklungsgang durchaus von der ersten unterscheidet, und die bei Versuchsthieren typische Darmgeschwüre zu erzeugen im Stande ist. Schaudinn stützt sich hier auf meine Untersuchungen und bezeichnet die von mir gegebene Beschreibung und Charakterisirung als massgebend und er tritt meiner Meinung bei, dass die Amöbe im mikroskopischen Bilde mit Sicherheit identificirt und von andern Amöben oder ähnlichen Gebilden unterschieden werden kann. Und diese von mir beschriebene Amöbe nennt Schaudinn wegen ihrer gewebszerstörenden Fähigkeit Entamoeba histolytica. Damit ist nun die Möglichkeit geschaffen, fragliche Gebilde einfach und sicher zu identificiren.

Die Entamoeba histolytica.

Die Grösse der Entamoeba histolytica wird sehr verschieden angegeben, am richtigsten wird sie wohl auf 20—30 μ im Durchmesser geschätzt. Es muss indessen bemerkt werden, dass die Amöben in verschiedenen Medien auch verschiedene Grösse annehmen können. Wird das Medium mit Kochsalzlösung sehr verdünnt, so erscheint das Ectoplasma der Amöben gewöhnlich bedeutend umfangreicher als vorher, und der Durchmesser der Protozoen beträgt dann oft bedeutend mehr. Im ruhenden Zustand erscheinen sie meist rund oder birnförmig. Ihre Leibessubstanz lässt deutlich die Scheidung in ein gekörntes Entoplasma erkennen. Diese völlig homogen erscheinende, stark lichtbrechende Ectoplasmaschicht giebt den Amöben geradezu etwas Charakteristisches, wodurch sie sich von allen anderen in den Entleerungen vorkommenden Gebilden und auch von manchen andern Amöben unterscheiden, und wodurch sie dem suchenden Auge so leicht auffallen.

---

1) Casagrandi e Barbagallo, Entamoeba hominis s. Amoeba coli (Lösch). Studio biologico e clinico. Annali d'Igiene sperimentale. 1897.

Digitized by Google

Schon bei den ruhenden Amöben ist diese homogene, gallertig erscheinende Schicht des Ectoplasmas fast immer deutlich wahrnehmbar, doch umschliesst sie das Entoplasma nicht von allen Seiten in gleicher Breite. Gewöhnlich liegt das letztere nicht im Centrum, sondern mehr oder weniger der Peripherie nahe, so dass es manchmal den Anschein hat, als ob an solchen Stellen das Entoplasma gar nicht mehr von der gallertigen Hülle umgeben würde. Bei genauerer Betrachtung, besonders in dem Moment, wo die Amöbe wieder in Bewegung übergeht, zeigt sich aber deutlich, dass auch an diesen Stellen das Entoplasma noch von einem feinen Saum des Ectoplasmas umgeben wird. Freilich muss zugegeben werden, dass der feine Saum manchmal nur schwer zu erkennen ist, und dass daher dem Untersucher wohl auch einmal eine Amöbe begegnen kann, die einem Gebilde ohne Ectoplasma sehr ähnlich sieht. Sicherlich ist es aber nicht richtig, wenn diese Trennung der beiden Schichten von einigen Autoren nur als eine temporäre bezeichnet wird. Auch bei der ruhenden Amöbe kann in den allermeisten Fällen diese Scheidung der Leibessubstanz wahrgenommen werden.

Das Entoplasma ist stets gekörnt, bietet aber im Uebrigen so viel Verschiedenheiten dar, dass ihr Aussehen kaum mit wenig Worten charakterisirt werden kann. Die Grösse des Entoplasmas ist grossen Schwankungen ausgesetzt und abhängig von den Nahrungsstoffen und Fremdkörpern, die es enthält. In manchen Fällen scheint es nur $^1/_5$—$^1/_3$ des ganzen Organismus auszufüllen, während andere Exemplare fast ganz aus Entoplasma mit ihrem Inhalt zu bestehen scheinen. Es enthält stets einen Kern, der gewöhnlich excentrisch gelagert und in der lebenden Amöbe oft nur schwer zu erkennen ist und auch von anderen Inhaltskörpern manchmal nicht scharf unterschieden werden kann. Er ist rund und meist etwas kleiner als ein rothes Blutkörperchen, etwa 4—6 μ im Durchmesser. Auch ist stets ein Kernkörperchen vorhanden. Bei Zusatz von Essigsäure tritt der Kern sofort sehr deutlich hervor. Im Uebrigen lässt sich von der Structur des Kerns, sowie des ganzen Entoplasmas, nichts Besonderes erkennen. Im lebenden Zustand erscheint es fein gekörnt ohne weitere Merkmale, von einem Maschenwerk, von Fasernetzen oder von einem bläschenförmigen Bau ist keine Andeutung zu sehen. Nur wenn die Amöbe sehr viel Nahrungskörperchen enthält, bietet sie bisweilen ein waben- oder schwammartiges Aussehen dar, aber nicht das Maschenwerk erkennt man, sondern nur den runden Inhalt desselben, woraus auf ein Vorhandensein von Maschen geschlossen wird. Auch fehlen stets die vielbesprochenen Vacuolen. Allerdings erscheinen oft im Entoplasma kugelrunde, wasserhelle Gebilde, etwa von der Grösse des Kerns, und man könnte verleitet werden, sie als Vacuolen zu deuten. Aber schon der Umstand giebt Veranlassung zu zweifeln, dass dies vacuolisirte Aussehen um so deutlicher hervortritt, je grösser das Entoplasma ist, und dass in denjenigen Amöben, die ein von Fremdkörpern freies Entoplasma haben, keine Andeutung von Vacuolen zu bemerken ist. Auch kann man während der Bewegung deutlich beobachten, dass diese Gebilde sich von den kleineren Inhaltskörperchen und den Granulationen nur durch ihre Grösse unterscheiden. Sie werden genau so wie

Digitized by Google

diese hin und her geschoben, werden zusammengepresst, sodass sie länglich erscheinen, bisweilen auch ins Ectoplasma vorgeschoben und gleich darauf nach aussen befördert. Hierdurch werden sie am sichersten als körperliche Gebilde documentirt, und die Annahme liegt nahe, dass es sich um Nahrungskörper handelt, die nach genügender Ausnutzung als unbrauchbarer Ballast wieder nach aussen geschafft werden. Mit solchen und ähnlichen Inhaltskörpern sind die Amöben oft geradezu vollgestopft, so dass das ganze Entoplasma daraus zu bestehen scheint. Ihre Grösse ist verschieden, man trifft solche von den kleinsten Dimensionen bis zu grossen 10 μ im Durchmesser messenden, meist runden Gebilden. In einzelnen Fällen werden noch bedeutend grössere, nicht leicht zu deutende Gebilde in den Amöben angetroffen. Die meisten Inhaltskörperchen haben die ungefähre Grösse des Kerns und erschweren durch ihre Aehnlichkeit mit demselben manchmal ganz erheblich die Deutung des Bildes. Bei Essigsäurezusatz tritt aber immer der Unterschied klar hervor; manche runden Gebilde sind durch ihre gelbe Farbe ohne weiteres als rothe Blutkörperchen zu erkennen, und manchmal sind 20 und mehr rothe Blutkörperchen in einer Amöbe deutlich zu erkennen. Viele von den schwach gelblich gefärbten oder farblosen Scheiben darf man wohl als bereits veränderte rothe Blutzellen deuten.

Besonders charakteristisch für diese Protozoen ist nun ihre Gestaltsveränderung. Zunächst sieht man im Innern des Entoplasmas die Bewegung beginnen. Es macht sich eine Strömung oder Verschiebung des körnigen Inhalts bemerkbar vom Centrum zur Peripherie oder meistens von einer der Peripherie nahe gelegenen zu einer anderen peripheren Stelle, und ziemlich plötzlich beginnt dann an diesem Punkte das Ectoplasma sich als stumpfer Höcker vorzuwölben, und der gekörnte Inhalt folgt dieser Ausbuchtung manchmal in einer ruckweise erfolgenden Bewegung. Noch während dieser Gestaltsveränderung schiebt sich schon an einer anderen Stelle ein neuer homogener Fortsatz vor, oft in derselben Richtung, manchmal aus dem soeben entstandenen Fortsatz heraus, manchmal auch nach anderer und entgegengesetzter Richtung. Diese Lobopodien sind stets von glasigem, absolut structurlosem Aussehen und unterscheiden sich hierdurch deutlich genug von den bekannten Ausläufern menschlicher Zellen, die stets einen gekörnten Inhalt erkennen lassen. Auch sind diese Fortsätze nicht spitz, sondern sie bilden kurze dicke Höcker mit sphärischer Begrenzung. Nur in ganz seltenen Fällen werden lange, fingerförmige Lobopodien beobachtet. Von einer Structur des Ectoplasmas ist auch bei dieser Bewegung nichts wahrzunehmen, und ob man den Inhalt zähe, dick- oder dünnflüssig nennen will, darin wird man mehr durch die Art der Bewegung bestimmt, als dass man es dem Ectoplasma thatsächlich ansehen könnte. Wie ein Oeltropfen fliesst es dahin, stets kugelförmig oder von sphärischer Begrenzung ohne jegliche Differenzirung seiner Substanz. Von einer Strömung oder einem Fliessen im Innern des Ectoplasmas ist also nie die Rede, man sieht nur diese stumpfe Höcker entstehen und allmählich grösser werden: woher die ganze Masse kommt, ob von rechts oder links, kann man nicht erkennen.

Digitized by Google

Ganz anders erscheint hingegen die Bewegung des körnigen Inhalts, des Entoplasmas. Wie schon erwähnt, beginnt diese Bewegung an einer beschränkten Stelle mit einem deutlichen Verschieben der einzelnen Körnchen, und sobald der Entoplasma-Fortsatz sich bildet, strömt das körnige Entoplasma in diesen glasigen Fortsatz hinein. Aber nicht auf einmal in der ganzen Breite, sondern allmählich von einer Stelle her ergiesst sich gewissermaassen ein Strom von dem gekörnten Inhalt in die glasige Ausbuchtung. Zunächst werden die angrenzenden Theilchen und schliesslich das ganze Entoplasma von der Strömung ergriffen und nachgezogen, und damit hört dann in der Regel die Bewegung vorläufig auf, um nach wenig Augenblicken wieder von neuem zu beginnen. In zähflüssigen Medien führen die Amöben fast immer nur diese Gestaltsveränderungen aus, ohne dass von grösseren Ortsbewegungen die Rede ist. Sie bleiben im selben Gesichtsfeld liegen und wiederholen immer von neuem dasselbe Spiel. Manchmal zwängen sie sich auch durch die dickflüssige Umgebung durch, indem benachbarte Körper langsam und anscheinend mit einer gewissen Kraft zur Seite gedrängt werden. In dünnflüssigeren Medien und besonders in Kochsalzlösung kommt es hingegen zu erheblicheren Ortsbewegungen. Dabei werden die Fortsätze vorzugsweise immer nach derselben Richtung hin ausgestreckt, und die Bewegung erfolgt nicht absatzweise, sondern während der eine Fortsatz noch in der Bildung begriffen ist, stülpt sich bereits aus ihm heraus oder neben ihm ein neuer hervor. Die Amöbe erhält auf diese Art eine sehr langgestreckte Form und kriecht gleichsam durchs Gesichtsfeld.

Von besonderem Interesse sind auch die Erscheinungen, unter denen die Amöben absterben und zu Grunde gehen. Sobald die Lebensfähigkeit geringer wird, führt die Amöbe keine Ortsbewegungen mehr aus und wird auch in ihren Gestaltsveränderungen auffallend träge. Gewöhnlich werden die Ruhepausen zwischen den einzelnen Bewegungsacten bedeutend länger, und es wiederholen sich immer wieder nur dieselben Gestaltsveränderungen. Schliesslich hört die Bewegung überhaupt auf, und die Amöbe nimmt Kugelgestalt an, dabei ist der Kern schon allmählich besser erkennbar hervorgetreten, um nach dem Absterben stets ganz deutlich mit dem Kernkörperchen sichtbar zu sein. Zugleich hat auch das Entoplasma sein körniges Aussehen verloren und erscheint mehr verwaschen. Die Scheidung in Ento- und Ectoplasma wird undeutlicher, die ganze Amöbe wird meist bedeutend kleiner und schliesslich ist sie nur noch schwer als structurlose Scheibe zu erkennen. 24 Stunden später ist nichts mehr wahrzunehmen.

Neben dieser gewöhnlichen Art des Absterbens wird öfters eine eigenthümliche Erscheinung beobachtet, die ebenfalls zum Untergang der Amöben führt. Die Amöben nehmen nämlich manchmal eine eigenartige Gestalt an, indem sie nach verschiedenen Richtungen Fortsätze ausstrecken, ohne dieselben wieder einzuziehen. Es macht den Eindruck, als ob die Bewegung plötzlich stockt, und anstatt die begonnene Gestaltsveränderung zu Ende zu führen, bleibt die Amöbe auf halbem Wege stehen und streckt neue, aber kleinere Lobopodien aus. Diese kleinen, höckerartigen Fortsätze wölben sich nach allen Richtungen hin vor, so

Digitized by Google

dass die Amöbe oft in wenigen Augenblicken ein maulbeerartiges Aussehen annimmt. Oft werden auch die Inhaltskörper hierbei ausgestossen, und es finden Abschnürungen statt, niemals ist aber ein Zurückkehren der Amöbe aus dieser Form zur normalen Gestalt von mir beobachtet worden.

Auch im fixirten und gefärbten Präparat treten die Structurverhältnisse der Amöben deutlich hervor, besonders wenn man mit Osmiumsäure fixirt und zur Färbung das von jeher für Amöbenfärbung empfohlene Safranin benutzt. Das Protoplasma erscheint nach dieser Färbung nicht schöner als im ungefärbten Bilde, aber der Kern tritt besser als braunrote, meist kreisrunde Scheibe hervor und lässt oft genau im Centrum ein kleines Kernkörperchen deutlich erkennen, besonders wenn man mit ganz dünner Essigsäure differenzirt. Von den Structurverhältnissen sieht man auch in diesen Bildern weiter nicht viel, als dass der Zellleib eben gekörnt erscheint. Von Vacuolen des Protoplasmas ist bei dieser Behandlung keine Spur zu sehen. In dem gleichmässig fein gekörnten Zellleib tritt nur der Kern deutlich hervor und bisweilen einige weniger oder garnicht gefärbte Inhaltskörper, von einem Maschenwerk ist aber nichts zu erkennen. Die Differenzirung in Ento- und Ectoplasma ist manchmal ausserordentlich schön und oft auch in den mit Flemming'scher Lösung behandelten Schnittpräparaten deutlich wahrzunehmen. In Figur 1—3 auf Taf. XXIV sind solche mit Osmiumsäure fixirte Amöben wiedergegeben. Und ich glaube, ihr Aussehen ist auch in ruhendem Zustande so eigenartig, dass eine Verwechselung mit anderen Gebilden nicht leicht vorkommen wird.

Fixirt und färbt man mit anderen Mitteln, z. B. mit Sublimat-Alkohol und Hämatoxylin, so entstehen ganz andere Bilder, die aber über die Structur-Verhältnisse des Kerns und über eine Differencirung des Zellleibes keine grössere Aufklärung geben. Allerdings haben die Amöben in solchen Präparaten meist ein vacuolisirtes Aussehen, und es entstehen die bekannten Bilder, wie sie in älteren Abhandlungen über diese Protozoen meist zu finden sind. Dieses eigenthümliche schwammartige Aussehen ist aber nur der Ausdruck der Behandlung mit bestimmten Fixirungs- und Färbemitteln, und es liegt hierin vor Allem nichts Charakteristisches für die Amöben, denn derartige Bilder zeigen bei gleicher Behandlung auch menschliche Zellen, und mancher Autor hat sich früher verleiten lassen, solche vacuolisirt aussehende Zellen für Amöben zu halten.

Die beigegebenen Abbildungen 1 u. 3 bringen die geschilderten Verhältnisse unmittelbar zur Anschauung. Beide Präparate sind nach Fixirung über Osmiumsäure mit Saffranin gefärbt. Der Kern mit dem Kern-Körperchen tritt in Taf. XXIV, Fig. 1 ganz klar hervor. Die Amöbe enthält keine grösseren wahrnehmbaren Fremdkörper und obwohl die Fixirung im Ruhestadium vorgenommen wurde, ist doch unten links ein schmaler, aber doch deutlicher Raum des hyalinen Ectoplasmas sichtbar. Taf. XXIV, Fig. 2 zeigt eine Amöbe mit mehreren Gewebskörperchen, vor Allem rothen Blutkörperchen, von denen sich der Kern durch die Membran und das Kernkörperchen deutlich genug unterscheidet.

Ueber die weiteren Lebensverhältnisse dieser Protozoen ist nun

Digitized by Google

allerdings nicht viel bekannt. Die Ernährung erfolgt zweifellos durch Aufnahme von Nahrungsstoffen durch die Lobopodien, zwar ist noch niemals das Ergreifen eines rothen Blutkörperchens oder einer anderen Zelle durch die Fangarme dieser Protozoen direct beobachtet worden, wohl aber kann man den Vorgang verfolgen, wie ein bereits ergriffener und noch am distalen Ende eines Lobopodiums sitzender Fremdkörper mit dem Einziehen des Fortsatzes dem Entoplasma einverleibt wird. Fraglich ist es aber, ob die Ernährung der Amöben im menschlichen Gewebe nicht anders vor sich geht, wie der Amöben im Darminhalt, und ob nicht schon die Aufnahme flüssiger Nahrung aus der unmittelbaren Umgebung für die Ernährung genügt. Dass im Uebrigen aber auch die aufgenommenen Fremdkörper für die Ernährung ausgenutzt werden, geht schon daraus hervor, dass sie im Gewebe der Amöben sich verändern, indem sie entweder ganz aufgelöst oder aber in anderen Fällen wieder ausgestossen werden. Mit aller Sicherheit lässt sich aber sagen, dass sogenannte Nahrungs-Vacuolen bei der Entamoeba histolytica niemals beobachtet worden sind, ein Umstand, der für die Frage der parasitären Natur dieser Protozoen nicht ganz unmöglich erscheint.

Von grösster Wichtigkeit sind natürlich die Ernährungsvorgänge dieser Protozoen. Aber trotz sorgfältiger Untersuchungen ist der Entwickelungsgang der Entamoeba histolytica bisher nicht bekannt, und damit müssen noch viele Fragen, die von grösster Bedeutung wären, vorläufig unerledigt bleiben. Schaudinn hat sich eingehend mit Untersuchungen über den Entwickelungsgang der Amöben beschäftigt, er vermag aber in seiner vorläufigen Mittheilung[1]) leider nur einige Andeutungen über das Resultat dieser schwierigen Untersuchungen zu geben. Nur soviel glaubt er mit Sicherheit behaupten zu können, dass die Dauerstadien der Entamoeba histolytica bedeutend kleiner sind, als die der Entamoeba coli, deren 8 kernige Cysten nicht leicht übersehen werden können. Die ersten Vorbereitungen für die Sporenbildung glaubt Schaudinn am Kernapparat der Amöbe beobachtet zu haben. Die Begrenzung des Kerns wird weniger scharf und die periphere Chromatinzone des Kerns wird breiter. Auch soll der Kern in diesem Stadium grosse Mengen von Chromatin an das Plasma abgeben, was an gefärbten Präparaten deutlich an den grösser werdenden Chromatinbrocken im Plasma zu erkennen sein soll. Schliesslich wird das Plasma in Gestalt von Chromidien völlig erfüllt von solchen Chromatinmassen, während der Kern verschwindet. Auch im frischen lebenden Präparat hat Schaudinn diese Vorgänge verfolgt und beobachtet, wie sich allmählich kleine etwa 3—7 μ grosse concentrisch-faserig structurirte Kugeln abschnüren. Erst allmählich scheiden diese Gebilde eine Anfangs farblose, später hellbräunlichgelbe, doppelt conturirte Membran ab und nehmen schliesslich unter Verlust ihrer inneren Structur ein starkes Lichtbrechungsvermögen an. Ueber die weiteren Kernvorgänge und über die Structur der fertigen Sporen vermag auch Schaudinn weiter nichts auszusagen, weil die fertigen Gebilde die Kernfarbstoffe nicht

1) Schaudinn. a. a. O.

Digitized by Google

mehr eindringen lassen. Weiteren Untersuchungen ist es vorbehalten, endgültige Klärung des Entwickelungsganges der Entamoeba histolytica herbeizuführen. Dass übrigens Schaudinn sich auf dem richtigen Wege befunden hat, glaubt er auch aus einigen Thierversuchen schliessen zu dürfen, die er mit cystenhaltigem Material anstellte. Schon vor mehreren Jahren konnte ich in Uebereinstimmung mit früheren Versuchen anderer Autoren nachweisen, dass amöbenhaltiger Stuhl auf Katzen verfüttert in der Regel keine Enteritis erzeugt und dass die Amöben in den oberen Verdauungswegen zu Grunde gehen. Und doch beobachtete ich Spontaninfectionen bei Katzen, die nur durch Infectionen per os zu Stande gekommen sein konnten. Das Vorhandensein von Dauerformen dieser Protozoen in dem betreffenden Material konnte also nicht bezweifelt werden und wenn nun Schaudinn in den kleinen runden Gebilden diese Sporen gefunden zu haben glaubt, so wird diese Auffassung nicht zum wenigsten durch seine Fütterungsversuche bestätigt. Er liess nämlich amöbenhaltiges Material soweit eintrocknen, dass keine Amöben, wohl aber die kleinen runden Dauerformen übrig blieben, und er verfütterte dann dieses in Wasser wieder aufgeschwemmte Material auf Katzen. Der Erfolg war positiv, die Thiere erkrankten nach wenigen Tagen an einer Enteritis und zeigten zahlreiche Amöben in ihren Abgängen. Damit gewinnt nun die Ansicht Schaudinn's von der Natur der kleinen Gebilde sicherlich an Bedeutung und es wäre wünschenswerth, wenn weitere Untersuchungen hier einsetzen würden.

Zur Zeit fehlen also noch sichere Anhaltspunkte, wohin diese in einem gewissen Entwickelungsstadium der Amöben erscheinenden Protozoen zu rechnen sind, und Schaudinn selbst hat ausdrücklich betont, dass er vorläufig auf die Aufstellung eines besonderen Gattungsnamens verzichtet, bis bessere vergleichende Untersuchungen insbesondere der Kern- und Fortpflanzungsverhältnisse vorliegen.

Die Frage, ob es neben der Entamoeba histolytica noch andere für den Menschen pathogene Amöben giebt, scheint mir zur Zeit noch verfrüht zu sein; jedenfalls möchte ich nicht den Ausführungen von Viereck[1]) folgen, der neben der harmlosen Entamoeba coli (Lösch) nun auch wieder eine pathogene Amoeba coli (Lösch) unterschieden wissen will. Es fehlt aber vor allen Dingen der Nachweis, dass diese Amöben wirklich pathogen sind. Aus dem Befunde, dass sich in gewissen Fällen von Dysenterie Amöben fanden, die ihren Kernverhältnissen nach mit Sicherheit keine Entamoeba histolytica waren, die aber bei der Unmöglichkeit Vermehrungscysten nachzuweisen, auch nicht als Entamoeba coli angesehen werden konnten, geht doch nur hervor, dass die beobachteten Gebilde nicht zur Entamoeba histolytica gehören, ob sie aber wirklich pathogen sind, das hätte näher untersucht werden müssen.

Eine besondere Besprechung erfordert nun noch die Frage nach der künstlichen Züchtung der Entamoeba histolytica. Immer wieder

1) Viereck, Studien über die in den Tropen erworbene Dysenterie. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. XI. 1907. Beiheft 1.

Digitized by Google

werden Versuche angestellt, diese Protozoen ausserhalb des Darms zu cultiviren, so neuerdings von Lesage[1]), und auch Kartulis[2]) hat seine Anschauungen über die Durchführbarkeit solcher Züchtungsversuche noch nicht aufgegeben. Leider lassen sich die Autoren bei der Beurtheilung ihrer Resultate von nicht immer ganz eindeutigen Erscheinungen leiten. Frei lebende Amöben, die sich in allen möglichen Medien eventuell vermehren, finden sich überall und besonders im Wasser, und auch ihre Züchtung gelingt auf gewissen flüssigen und festen Nährböden. Die Unterscheidung solcher Amöben von der Entamoeba histolytica ist nun sicherlich nicht schwer, und doch lassen die Mittheilungen über die Züchtungsversuche meist gerade die genaue Beschreibung der gezüchteten Amöben vermissen. Immer wieder berufen sich die Autoren bei der Beurtheilung ihrer gezüchteten Protozoen auf den Thierversuch. Und doch haben schon Casagrandi und Barbagallo nachgewiesen, dass der Ausfall der Katzeninfectionen mit amöbenhaltigem Material nicht als Art-Kriterium zu verwerthen ist. Nicht der positive Thierversuch ist charakteristisch für die Entamoeba histolytica, sondern ganz bestimmte im mikroskopischen Bilde deutlich genug erkennbare Eigenschaften zeichnen die parasitäre Amöba vor Allen anderen aus. Nicht jeder Thierversuch braucht positiv auszufallen, wenn es aber zu einer Enteritis kommt, so handelt es sich um eine ganz bestimmte, anatomisch genau charakterisirte ulceröse Darmerkrankung. Bei der Beurtheilung von experimentellen Versuchen, deren Resultate naturgemäss so leicht durch Verunreinigung von nicht parasitären Amöben complicirt werden können, ist es durchaus erforderlich, dass die betreffenden Amöben durch sorgfältige Prüfung identificirt werden. Diese Forderung ist aber meist nicht inne gehalten worden und bis jetzt muss allen Versuchen, die Ruhramöben zu züchten, jeglicher Erfolg abgesprochen werden. Anscheinend liegt es in der Natur dieser Parasiten, dass sie sich überhaupt nicht züchten lassen, sie gleichen darin eben allen anderen parasitären Protozoen.

Ueberhaupt ist es eine müssige Sache, die aetiologische Bedeutung der Entamoeba histolytica nach gleichen Gesichtspunkten bewerthen zu wollen, wonach die Bakteriologie pathogene Bakterien beurtheilt. Die Bakteriologie gebraucht die Reinzüchtung gleichsam als einen Kunstgriff, die Wirkung der Protozoen liegt dagegen unmittelbar anatomisch anscheinlich vor Augen, die gewebszerstörenden Eigenschaften der Amöben sind im mikroskopischen Bilde unmittelbar erkennbar, und es erscheint direct widersinnig, auf Umwegen das noch beweisen zu wollen, was durch die directe Anschauung unmittelbar bewiesen ist. Allerdings ist es für die Beurtheilung solcher Fragen nothwendig, genau die Angaben derjenigen Autoren zu beachten, die die Entamoeba histolytica von anderen Gebilden getrennt und als einen an sich charakteristischen Parasiten geschildert haben. Wer sich genau an die Angaben dieser Autoren hält, kann niemals im Zweifel sein, welche Amöbe er

1) Lesage, Semaine méd. 1905 und Annales Pasteur. 1905.

2) Kartulis, Die Amöben-Dysenterie. Handbuch der path. Mikroorg. v. Kolle-Wassermann. Ergänzungsband 1906.

Digitized by Google

gegebenen Falls vor sich hat, und ob ein fragliches Gebilde mit der Entamoeba histolytica identisch ist oder nicht. Die sichere Kenntniss des ganzen Entwickelungsganges würde allerdings manches erleichtern, bis uns aber bessere Methoden hierüber weiteren Aufschluss geben, muss und kann uns die einfache mikroskopische Identificirung genügen.

Diese sichere Identificirung der Entamoeba histolytica ermöglicht es nun auch, den Fragen nach der Verbreitung dieser Protozoen und nach ihrer pathogenen Wirkung näher zu treten. Mittheilungen über Amöbenbefunde im menschlichen Darm reichen weit zurück und schon im Jahre 1859 berichtet Lambl[1]) über eine solche Beobachtung. Nach seiner Beschreibung beziehen sich diese Beobachtungen aber nicht auf die Entamoeba histolytica, erst Lösch scheint im Jahre 1873 als Erster Untersuchungen über die parasitären Amöben aufgestellt zu haben. Eine sichere Kritik seiner Befunde ist aber, wie schon erwähnt, heute kaum noch möglich. Die Originalarbeit von Lösch giebt allerdings gar keinen Anlass, den parasitären Charakter seiner Amöbe zu bezweifeln, spätere Autoren haben aber in ihren Befunden die Unterschiede gegenüber anderen nicht parasitären Protozoen schärfer hervorgehoben, und als Art-Kriterium wurden schliesslich gewisse Erscheinungen geltend gemacht, die Lösch vielleicht ebenso gut beobachtet hat wie seine späteren Kritiker, die er aber in seiner Arbeit als ganz unwesentlich für die damalige Auffassung nicht erwähnt hat. Auch Schaudinn hat ja der Entamoeba coli den Beinamen Lösch lediglich aus historischen Gründen gegeben, und nicht, weil er sie etwa für identisch mit der ursprünglichen Lösch'schen Amöbe hielt. Ohne Frage wird aber mit Schaudinn die Unsicherheit in der Auffassung dieser Verhältnisse am besten dadurch beseitigt, dass diese älteren Amöben-Befunde für die Beurtheilung der Entamoeba histolytica einfach ausscheiden, und dass nur solche Untersuchungen verwerthet werden, die sich auf den erst neuerdings geschaffenen Begriff der Entamoeba histolytica beziehen.

Aus demselben Grunde müssen auch die Koch'schen[2]) Befunde aus dem Jahre 1883 für unsere Betrachtungen ausscheiden. Koch fand bekanntlich in Egypten bei 5 zur Obduction gelangten Fällen von Dysenterie im Grunde der Darmgeschwüre und in der Nähe eines Leberabscesses amöbenartige Protozoen, und auf diese Koch'schen Beobachtungen haben manche Forscher die ätiologische Bedeutung der Amöben für die Tropen-Dysenterie gegründet. Sicherlich liegt es mir fern, die Richtigkeit der Koch'schen Befunde anzuzweifeln, ich halte es aber für nothwendig, darauf hinzuweisen, dass mit diesen Beobachtungen die ätiologische Bedeutung der Amöben für die Dysenterie durchaus nicht auf eine so sichere Basis gestellt worden ist, wie z. B. Kartulis und viele andere Forscher auch heute noch behaupten. Nicht einmal die Identität der von Koch beobachteten Gebilde mit der Entamoeba histolytica ist über

1) Lambl, Beobachtungen u. Studien a. d. Gebiete der path. Anatomie und Histologie. Aus d. Franz Joseph-Kinderhospital in Prag. Theil I. Prag 1860.

2) Koch, Deutscher Reichsanzeiger 1883 und Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt 1887.

Digitized by Google

jedem Zweifel erhaben. Wo sind denn die Kriterien, die hierfür maassgebend sind? Den Koch'schen Befunden ist es nicht anders ergangen als denen von Lösch! Der Koch'sche wie der Lösch'sche Befund dient späteren Beobachtern als Vergleichsobject. Die Unsicherheit, in jedem einzelnen Falle das mikroskopische Bild richtig zu deuten, hat dazu geführt, die Protozoennatur fraglicher Gebilde auf dem Umwege des Vergleiches mit der Lösch'schen Amöbe festzustellen. Da nun aber die Beschreibung von Lösch nach unseren heutigen Kenntnissen sowohl auf die Entamoeba histolytica wie auf nicht parasitäre Amöben passt, so bleibt jede Identificirung mit der Lösch'schen Amöbe ein zweideutiges Ding! Und nicht anders ergeht es den Autoren, die in Ermangelung eines exacten Beweises ihren Beobachtungen durch einen Vergleich mit den Koch'schen Befunden eine sichere Deutung unterzulegen versuchen. Mögen die von Koch beobachteten Zellen immerhin parasitäre Amöben sein, seine Beschreibung ist sicherlich nicht so genau, dass alles, was dieser Beschreibung ähnlich sieht, parasitäre Amöben sein müssen. Auch gewisse menschliche Zellen in der Submucosa des Darms sind manchmal, sowohl nach ihrem Aussehen wie nach ihrer Lagerung den von Koch beschriebenen Zellen zum Verwechseln ähnlich, und doch sind die einen Gebilde Protozoen, die andern aber menschliche Zellen.

Um feste Anschauungen über die Verbreitung der Entamoeba histolytica inner- und ausserhalb des menschlichen Darms zu gewinnen, ist es also erforderlich, den älteren Angaben über diesen Punkt skeptisch gegenüberzutreten und nur solche Mittheilungen zu verwerthen, aus denen mit Sicherheit hervorgeht, dass sich die Angaben ausschliesslich auf die Entamoeba histolytica beziehen. Zur Zeit lässt sich nun über die Verbreitung dieser Protozoen nur soviel sagen, dass ihr Vorkommen ausserhalb des menschlichen oder thierischen Körpers noch niemals beobachtet worden ist, und dass sie mit dem Stuhlgang nach aussen befördert, sehr bald zu Grunde gehen. Zwar gelingt es wohl, sie mehrere Stunden, manchmal auch bis zum nächsten Tage lebend zu erhalten, früher oder später gehen sie aber stets zu Grunde, und eine Vermehrung derselben ausserhalb des Wirths-Organismus scheint nicht möglich zu sein. Auch über die Bildung von Dauerformen und über einen etwaigen Generationswechsel reichen unsere Kenntnisse nicht weit über einige durch die Schaudinn'schen Untersuchungen begründeten Vermuthungen hinaus. Ebenso fehlen zur Zeit noch alle Anhaltspunkte für die Erklärung der Entstehung von Amöben-Infectionen und des Infections-Mechanismus beim Menschen.

Dagegen ist die Frage nach der pathogenen Wirkung der Entamoeba histolytica durch Untersuchungen der letzten Jahre soweit gefördert worden, dass sie, wenn auch noch nicht in allen Punkten abgeschlossen, so doch gegen früher wesentlich geklärt erscheint. Denn bis vor wenigen Jahren machten sich über die Amöben als Krankheitserreger noch die verschiedenartigsten Anschauungen geltend, und eine gegenseitige Verständigung über diese Verhältnisse schien kaum möglich zu sein. Nicht zum wenigsten hatte dies aber seinen Grund in den unklaren Vorstellungen, die bis vor kurzem noch über die Aetiologie der

Digitized by Google

Ruhr und insbesondere der Tropenruhr herrschten. Das Bestreben, die Ruhrerkrankungen lediglich nach dem Parasitenbefunde zu umgrenzen und einzutheilen, führte zu einer Vernachlässigung der Beobachtung klinischer Erscheinungen und anatomischer Veränderungen, also gerade derjenigen Dinge, die als Reaction des Infectes gerade das Wesen des Krankheitsprocesses ausmachen. Und unter völliger Missachtung des pathologisch-klinischen Syndroms wurde auf Grund des Parasitenbefundes eine Trennung der Ruhrerkrankungen in eine Bacillen- und in eine Amöbenruhr vorgenommen. Der Parasitenbefund giebt aber an sich noch garnicht die Möglichkeit zur Beurtheilung der Krankheitszustände, dazu hat vielmehr erst eine auf allgemeine klinische und pathologisch-anatomische Gesichtspunkte gestützte Kritik einzusetzen! Geschieht dies nicht, so können Missdeutungen nicht ausbleiben, und bekanntlich sind sie auch in der Auffassung der Ruhrerkrankungen nicht ausgeblieben!

So hat z. B. die schon oben erwähnte Beobachtung von Koch über Amöbenbefunde in der Tiefe der Darmwand ganz allgemein zu der Auffassung Anlass gegeben, dass die von Koch beobachteten Darmveränderungen durch die in der Tiefe sitzenden Amöben verursacht wären, und dass diese Dysenteriefälle demnach als eine Amöbenerkrankung zu betrachten seien. Eine solche Annahme muss aber nach unsern heutigen Kenntnissen über die Amöbenenteritis und ihre Beziehungen zu anderen Darmerkrankungen als irrthümlich bezeichnet werden. Ich werde weiter unten nachweisen, dass der Parasitenbefund, auch in der Tiefe der Darmwand, nicht allein maassgebend ist für die Beurtheilung der Krankheitszustände, und dass auch die Aetiologie der Tropenruhr nach umfassenderen Gesichtspunkten als den rein parasitologischen beurtheilt werden muss.

Eine richtige Auffassung dieser Verhältnisse wird nur dadurch ermöglicht, dass, ganz abgesehen von der Krankheitsursache, auch der eigentliche Krankheitsprocesss und das Krankheitsbild der bacillären Dysenterie mit Sicherheit von solchen Veränderungen, die durch Amöben verursacht werden, unterschieden werden kann. Das ist nun in der That möglich, und zwar sind die ersten Anhaltspunkte gewonnen worden durch die experimentell bei Katzen erzeugte Amöben-Enteritis.

Die Amöben-Enteritis bei Katzen.

Von jeher ist der Versuch gemacht worden, durch Impfungen von Versuchsthieren mit amöbenhaltigem Material die Frage zu entscheiden, ob die Amöben als die Ursache der Tropenruhr anzusprechen sind. Unzählige Thierversuche sind bei Hunden und besonders bei Katzen ausgeführt worden, manchmal ohne jeden Erfolg, meist aber mit dem Resultat, dass die Protozoen sich im Darm der Versuchsthiere vermehrten und dass eine Darmerkrankung hervorgerufen wurde, die wenigstens in ihren klinischen Erscheinungen eine grosse Aehnlichkeit mit der tropischen Ruhr zeigte. Die Versuche werden in der Weise vorgenommen, dass den Thieren eine geringe Menge amöbenhaltigen Materials in's Rectum gebracht wird. Die Amöben beginnen dann sehr bald sich im Katzendarm zu vermehren und eventuell Veränderungen des Darms hervorzurufen. Auf welche Weise das Impfmaterial eingeführt wird, ist ganz

Digitized by Google

belanglos, selbstverständlich muss aber dafür gesorgt werden, dass die Versuchsthiere das eingebrachte Material nicht gleich wieder von sich geben. Nicht in allen Fällen gelingt die Infection der Katze, ältere Thiere sind manchmal nur schwer oder gar nicht zu inficiren, während bei jungen Katzen der Erfolg meist positiv ist. Es wäre also ganz verfehlt, den Ausfall des Thierversuches als maassgebend für die Beurtheilung der verimpften Parasiten anzusehen, zumal auch freilebende, nicht parasitäre Amöben sich im Katzendarm vermehren können.

Um weiteren Missdeutungen vorzubeugen, will ich auch ausdrücklich erwähnen, dass die bei Versuchsthieren experimentell erzeugte Erkrankung durchaus nicht in Parallele zu setzen ist mit dem entsprechenden Krankheitsbilde beim Menschen. Fast ausnahmslos gehen die inficirten Katzen in kurzer Zeit zu Grunde, und ich habe schon früher einmal darauf hingewiesen, dass eine hinreichende Erklärung für diesen letalen Verlauf noch vollkommen fehlt, und dass die Geringfügigkeit der anatomischen Darmveränderungen manchmal in einem auffallenden Missverhältniss zu der schweren Allgemeinerkrankung steht. Auch habe ich schon im Jahre 1901 auf die Bedeutung einer gleichzeitigen und besonders bei jungen Katzen zugleich mit der Amöbeninfection fortschreitenden Coccidiose (Diplospora bigemina)[1]) hingewiesen, und ich halte es für garnicht ausgeschlossen, dass dieser gleichzeitigen Coccidieninfection für den Allgemeinzustand eine gewisse Bedeutung zukommt. Wie dem aber auch immer sein mag, als bedeutsam für die Beurtheilung dieser ganzen Verhältnisse muss hervorgehoben werden, dass nur die anatomischen Veränderungen des inficirten Katzendarms Anhaltspunkte für die pathogene Wirkung der Entamoeba histolytica liefern sollen, dass im Uebrigen aber die Beziehungen der experimentellen Katzenerkrankung zur Amöbenenteritis des Menschen in den folgenden Ausführungen ganz unberührt bleiben.

Die anatomischen Veränderungen des Darms sind auch nicht in allen Fällen gleich intensiv und auch nicht immer gleichartig. In manchen Fällen fehlte jede Geschwürsbildung, allerdings wäre es möglich, dass hier bei längerer Lebensdauer der Versuchsthiere noch grössere und andere Veränderungen eingetreten wären, auffallend ist es aber, dass sich manchmal schon ganz im Beginn gewisse Veränderungen der Lymphfollikel geltend machen, die in anderen Fällen vollkommen vermisst werden. Im Allgemeinen handelte es sich aber immer um denselben anatomischen Vorgang, mögen sich die Veränderungen in der Mucosa, in der Submucosa oder hauptsächlich in den lymphatischen Apparaten abspielen.

Makroskopisch zeigt der Dickdarm starke Schwellung und deutliche Gefässinjection, meist auch mehr oder weniger grosse Hämorrhagien. Gewöhnlich sind auch deutliche Geschwüre sichtbar oder doch wenigstens in Bildung begriffen, sodass sie erst im mikroskopischen Präparat deutlich hervortreten. Die Geschwüre sind rund oder von unregelmässiger Form und zeigen verdickte und meist unterminirte Ränder. Ganz

1) v. Wasielewski, Studien und Mikrophotogramme zur Kenntniss der pathogenen Protozoen. Heft 1. 1904. Joh. Amb. Barth.

Digitized by Google

charakteristisch ist die starke Röthung in der Umgebung der Geschwüre, sodass diese gewöhnlich mit einem rothen kreisförmigen Hof umgeben erscheinen. Dort, wo die Geschwüse sich häufen und ihre Ränder sich berühren, kommt es durch Verschmelzung derselben zu ganz unregelmässigen Figuren und manchmal zu sogenannter Landkartenzeichnung. Die Veränderungen sind meist über den ganzen Dickdarm ausgedehnt, doch finden sich die intensivsten Herde gewöhnlich im Cöcum und im Rectum. Die Mesenterialdrüsen sind immer geschwollen, Veränderungen an andern Organen werden aber in der Regel vermisst.

Näheren Aufschluss über dieses eigenthümliche Bild giebt erst die mikroskopische Untersuchung. An frischen, mit dem Doppelmesser hergestellten Schnitten durch die erkrankte Darmwand sieht man zunächst, dass es sich um eine Nekrose der Schleimhaut handelt, die meist nur ganz beschränkte Stellen der Mucosa, bisweilen aber auch ausgedehnte Strecken der Schleimheit betrifft und manchmal tief in die Submucosa bis zur Muscularis vordringt. Dabei zeigt sich, dass nicht nur die obersten Schichten der Schleimhaut nekrotisch werden und hernach erst die tieferen Theile, sondern die Nekrose ergreift die Drüsenschläuche meist gleich in toto vom Darmlumen bis zum Drüsengrund. Und anfangs zeigen oft nur einige wenige Drüsen diese Veränderungen. 2—3 Drüsen lassen von oben bis unten den Beginn einer Nekrose erkennen, während in den benachbarten Drüsen diese Veränderungen völlig fehlen. Es ist dies also ein ganz anderes Bild, als wie wir es bei der Diphtherie des Darms zu sehen gewohnt sind, wo die Nekrosen allmählig von oben nach unten vorschreitet. Die Amöbenerkrankung zeigt keinen oberflächlichen Beginn mit der Tendenz, allmählig in die Tiefe vorzudringen, sondern die Veränderungen sitzen an engbegrenzten Stellen, reichen hier aber gleich bis zur Muscularis mucosae in die Tiefe, wenn auch die obersten Schichten der Mucosa durch die mechanischen Insulte meist zuerst zerfallen. Nun erkennt man in solchen geschwürigen und nekrotischen Stellen zahlreiche Amöben, und zwar nicht allein dem Geschwürsgrunde aufsitzend, sondern deutlich im Gewebe selbst, allerdings stets nur in nächster Nähe der nekrotischen Stelle. Ob die Amöben nun hier die Urheber der Gewebszerstörung sind, oder erst nach diesen Vorgängen sich dort angesiedelt haben, lässt sich an solchen Stellen natürlich nicht mehr entscheiden. Anders steht es aber an Stellen der Darmwand, wo die Schleimheit noch vorhanden ist. Hier kann man beobachten, wie die Amöben in den Lieberkühn'schen Drüsen herumkriechen, und wie ebenfalls bewegliche Amöben zwischen den Epithelien eingezwängt sitzen und sich im Bindegewebe der Mucosa eingenistet haben.

Die Amöben finden sich aber nicht etwa nur in Drüsen mit nekrotischen Epithelien, wie vielfach behauptet wird, sondern bei genaueren Untersuchungen findet man noch ganz intacte Drüsen voll von Amöben. Bei solchen Bildern ist kein Zweifel möglich. Der Vergleich mit Drüsenschläuchen, welche Amöben und beginnende Trübung der Epithelien erkennen lassen, giebt Aufschluss über die Vorgänge, die hier stattgefunden haben. Nicht die Nekrose der Zellen ist das primäre und das

Digitized by Google

Einwandern der Amöben das secundäre, sondern die Parasiten kriechen in die gesunde Mucosa hinein, bringen die Epithelien zum Zerfall und dringen dann weiter in's Gewebe ein.

Die frischen Schnitte werden am besten in der Weise hergestellt, dass zum Anfeuchten des Doppelmessers, sowie als Zusatzflüssigkeit 0,85 proc. Kochsalzlösung genommen wird. Auf diese Weise bleiben die Amöben in den Schnitten manchmal 3—4 Stunden lang beweglich. Eine Verwechselung der Parasiten etwa mit gequollenen oder anderweitig veränderten Epithelzellen, wie sie in fixirten und gefärbten Schnitten manchmal vorkommen, ist in frischen Präparaten schon wegen der charakteristischen Bewegung unmöglich. Auch lassen sich die ersten Anhänge der Nekrose der Epithelien im frischen Zustand besser erkennen als im gehärteten Präparat, und daher erscheint eine solche Untersuchung ganz besonders wichtig für die Frage nach der Pathogenese dieser Erkrankung. Allerdings muss man sich insofern vor Täuschungen hüten, als es nicht unmöglich ist, dass Amöben von der Oberfläche in die Schleimhaut oder selbst noch tiefer in die Darmwand von dem Messer hineingedrückt werden, oder dass die Amöben mit dem Spülwasser fortgeschwemmt werden. Doch lassen sich bei genauer Beobachtung derartige Irrthümer leicht vermeiden.

Auch der Warnung Viereck's, dem Amöbenmaterial kein Wasser zuzusetzen wegen der Gefahr einer Verunreinigung mit freilebenden Amöben, möchte ich nicht allzuviel Bedeutung beimessen. Die unerlässliche Bedingung für die Exactheit solcher Studien ist eben die, dass der Untersucher die Entamoeba histolytica genau kennt und von anderen Amöben und ähnlichen Gebilden zu unterscheiden weiss.

Die Einzelheiten dieser Verhältnisse werden indessen auch hier wiederum im fixirten und gefärbten Präparat am besten beobachtet. Um möglichst genaue Vergleiche anstellen zu können, bin ich bei meinen ersten Untersuchungen so vorgegangen, dass ich solche Gewebsstücke der Fixation und Härtung unterwarf, die bereits im frischen Zustande im Doppelmesserschnitt untersucht waren. Zum Fixiren nimmt man am vortheilhaftesten Flemming'sche Lösung oder für gewisse Färbungen Sublimat-Alkohol. Von grosser Bedeutung ist es, dass die Darmschleimhaut möglichst frisch untersucht resp. fixirt wird, denn nach Verlauf einiger Zeit gehen die Protozoen zu Grunde und sie müssen dann dem untersuchenden Auge völlig entgehen. Durch vergleichende Untersuchungen konnte ich mich hiervon überzeugen. Ein von Amöben inficirtes Stück der Darmwand untersuchte ich zum Theil ganz frisch, zum andern Theil erst am nächsten Tage, und während in dem frisch untersuchten Material zahlreiche Amöben sichtbar waren, konnten in dem älteren Stück keine Protozoen mehr nachgewiesen werden. Es folgt daraus die Nothwendigkeit, solche Untersuchungen möglichst frühzeitig vorzunehmen, weil schon 24 Stunden post mortem die vorhandenen Amöben unkenntlich geworden sein können. Von grosser Wichtigkeit für die Beobachtung der durch Amöben veränderten Schleimhaut ist ferner die richtige Auswahl des Untersuchungsmaterials. Nicht die makroskopisch deutlich veränderten Partien des Darms geben die beste

Digitized by Google

Aufklärung, sondern gerade solche Stellen, wo die Erkrankung sich noch im Anfangsstadium befindet, wo vor allem die Schleimhaut noch vollkommen vorhanden ist, sodass die Parasiten in derselben beobachtet werden können. Schnitte aus solchen makroskopisch kaum veränderten Stellen bieten ein ganz merkwürdiges Aussehen dar. Während der grösste Theil der Schleimhaut und die meisten Drüsenschläuche noch ganz intact erscheinen und eine normale Schleimabsonderung erkennen lassen, ändert sich in manchmal ganz eng begrenzten Schleimhautabschnitten dies Bild ganz plötzlich. Hier fehlt jegliche Schleimbildung und bei genauerer Beobachtung bemerkt man, dass an Stelle der Epithelzellen in den Drüsenschläuchen grosse und mehr kugelig gegeformte Zellen sitzen. Der fein granulirte Zellleib ist bei der Safraninfärbung etwas dunkler gefärbt als die Epithelien und der wenig gefärbte Kern erscheint meist als kreisrunde Scheibe mit scharf gezeichneter Kernmembran und punktförmigem Kernkörperchen. Von einem Chromatingerüst im Inneren ist nichts zu sehen. Oft sind diese Gebilde ganz analog den Epithelzellen angeordnet (Taf. XXV, Fig. 7 und 8), doch erscheinen sie nicht von so regelmässiger Gestalt, manche haben ein birnförmiges Aussehen, andere lassen deutlich einen breiten Fortsatz erkennen, der entweder ins Drüsenlumen hineinragt, oft aber auch der Membrana propria anliegt oder dieselbe zu durchbrechen scheint. Diese Zellen sitzen manchmal so regelmässig in Reihen angeordnet der Membrana propria auf, dass ein Unbefangener sie thatsächlich mit gequollenen und veränderten Epithelien verwechseln könnte. Thatsächlich sind es aber eingedrungene Fremdlinge, eben die Amöben. Die Diagnose ist allerdings manchmal nicht ganz leicht, weil einzelne Exemplare ein derartig epithelähnliches Aussehen haben, dass eine sichere Deutung im ersten Augenblick nicht gleich möglich ist, die meisten Zellen sind indessen auch im gefärbten Bilde deutlich als Amöben oder Nicht-Amöben kenntlich. Der ganze Habitus und vor allem die Structur des Kerns lässt bei sorgfältiger Betrachtung den Unterschied sicher hervortreten (Taf. XXVI, Fig. 9). Der wenig gefärbte Kern erscheint meist als runde Scheibe mit scharf gezeichneter Kernmembran und punktförmigem Kern-Körperchen, ohne dass im Uebrigen ein Chromatingerüst erkennbar ist. Die Epithelzellen besitzen dagegen viel grössere Kerne von unregelmässiger Form mit ausgesprochener Färbung des Chromatingerüstes.

Sobald nun durch starke Hyperämie oder durch oberflächliche Substanzverluste der Beginn der Nekrose schon makroskopisch erkennbar wird, sind die Verhältnisse im mikroskopischen Bilde nicht mehr so leicht zu übersehen. Die Drüsenschläuche sind an solchen Stellen gewöhnlich vollgestopft mit Amöben (Taf. XXV, Fig. 8) und meist fehlen hier bereits die Drüsenzellen vollständig und an ihrer Stellen sitzen die Parasiten. Manchmal findet man die verdrängten Zellen in halbnekrotischem Zustand noch im Drüsenlumen liegen (Taf. XXV, Fig. 7), sodass sich also ein ganz eigenthümliches Bild darbietet: der Membrana propria sitzen Amöben auf, und frei im Drüsenlumen liegen Epithelzellen. Durchmustert man aber von solchen schwer geschädigten Partien aus die Uebergangsstellen zum gesunden Gewebe und die naheliegenden,

Digitized by Google

gesund erscheinenden Schleimhautstellen, so findet man manchmal Amöben in völlig intacten Drüsen. Die Epithelzellen sitzen in Reih' und Glied noch der Membrana propria auf und lassen keine Veränderungen erkennen, und frei im Drüsenlumen findet man einige, meist nur spärliche Amöben. Sobald sich die Parasiten häufen, erscheinen auch schon die Epithelzellen geschädigt, von ihrer Unterlage gelockert oder gelöst und in ihrer Färbbarkeit nicht mehr normal. Schleimzellen sind in solchen, auch von nur spärlichen Parasiten befallenen Drüsen fast niemals vorhanden, während die benachbarten Drüsen in voller Schleimproduction begriffen sind. Nur ganz selten gelang es mir, Amöben in schleimproducirenden Drüsen zu entdecken (Taf. XXVI, Fig. 10). Offenbar wird die Schleimabsonderung mit dem Eindringen der Amöben augenblicklich eingestellt, und schon hierin kommt die schädigende Wirkung der fremden Eindringlinge zum Ausdruck. Und doch zeigen die Epithelzellen in solchen Drüsen noch keine Veränderungen, und ihre volle Lebensfähigkeit zu bezweifeln liegt auch deshalb kein Grund vor, weil manchmal in nächster Nähe der eingedrungenen Amöben noch deutlich ausgeprägte Kerntheilungsfiguren wahrnehmbar sind.

Die weitere Ausbreitung des Erkrankungsprocesses erfolgt nun auf verschiedene Weise. Zunächst kann durch die starke Anhäufung von Amöben in den Lieberkühn'schen Drüsen ein Druck und eine Schädigung der benachbarten Gebilde erfolgen, sodass durch solche mechanischen Einwirkungen das Nachbargewebe und die benachbarten Drüsen leiden und in ihrer Ernährung beeinträchtigt werden. Aber auch abgesehen von diesen secundären Schädigungen des Gewebes breitet sich der Erkrankungsherd auch durch ein actives Vordringen der Amöben in's Bindegewebe der Schleimhaut aus. Schon an solchen Stellen, die im Beginn der Erkrankung stehen und die noch nicht so sehr zahlreiche Parasiten beherbergen, sitzen manchmal Amöben zwischen den Drüsen im Bindegewebe der Schleimhaut. Ganz besonders häufen sie sich in den unteren Schichten der Mucosa an, manchmal in so auffallender Weise (Taf. XXV, Fig. 6), dass es den Eindruck macht, als ob sie im weiteren Vordringen von der Muscularis mucosae aufgehalten würden. Indessen die Muskelschicht bietet keinen dauernden Schutz, an einzelnen Stellen erscheint sie erst nach der Submucosa zu vorgetrieben, schliesslich giebt sie nach und wird von den Amöben durchbrochen (Taf. XXV, Fig. 5).

Nach einem solchen Durchbruch in's submucöse Gewebe dringen die Amöben aber nicht gleich in diffuser Weise vor, sondern sie liegen meist nahe der Einbruchsstelle in grossen Haufen beisammen. Weite Wanderungen einzelner Amöben in's submucöse Gewebe hinein, wie sie z. B. von Kruse und Pasquale[1]) beschrieben werden, habe ich in den Präparaten des Katzendarms niemals beobachten können, meist konnten die Amöbenherde in der Submucosa bis zu ihrem Ausgangspunkt in der Mucosa verfolgt werden.

1) Kruse und Pasquale, Untersuchungen über Dysenterie und Leberabscess. Zeitschr. f. Hygiene. 1894. Bd. 16.

Digitized by Google

Aber auch auf eine andere Weise greift der Proces im Katzendarm auf die Submicosa über, nämlich durch Vermittelung der Lymphfollikel. Dieselben liegen im Katzendarm tief in der Submucosa und sobald sie durch die Amöbeninvasion und durch nachfolgende Infiltration anschweilen, treten sie schon makroskopisch als kleine, eventuell aber auch bis erbsengrosse, unter der Schleimhaut fühlbare Tumoren hervor. Bei der mikroskopischen Untersuchung erscheint ein solcher Follikel manchmal völlig durchsetzt von Amöben und falls das Präparat mit Hämatoxylin gefärbt wurde, bietet der Follikel ein siebähnliches Aussehen dar, weil die Parasiten selbst sehr viel weniger gefärbt erscheinen als das sie einschliessende Gewebe. Sehr bald tritt aber nach der Amöbeninvasion der Beginn einer Eiterung auf, und mit dem weiteren Fortschreiten dieses Processes bilden sich folliculäre Abscesse (Taf. XXIV, Fig. 4) und folliculäre Geschwüre (Taf. XXV, Fig. 5) aus, die ebenfalls wieder durch Einschmelzung des Nachbargewebes Ausgangspunkte grösserer Ulcerationen werden können. Diese Erkrankung der Lymphfollikel mit Abscess- und Geschwürsbildung giebt dem Darm ein ganz charakteristisches Gepräge, auffallend ist nur, dass nicht in allen Fällen solche Veränderungen angetroffen werden, und dass manchmal die Follikel von der Amöbeninvasion auch dann verschont bleiben, wenn bereits in nächster Nähe die Muscularis mucosae von Parasiten durchbrochen erscheint. Immer konnten in der über den erkrankten Follikeln gelegenen Mucosa Amöben nachgewiesen werden, doch ist die Erkrankung der Schleimhaut manchmal noch in den ersten Anfängen begriffen, wenn in der Submucosa schon ausgedehnte Veränderungen vor sich gegangen sind.

Neben diesen Veränderungen in der Mucosa und Submucosa fällt nun besonders die ausserordentliche Hyperämie der Schleimhaut und die starke Schwellung der Submucosa auf. Manchmal tritt diese Schwellung in hohem Maasse schon dann auf, wenn erst ganz vereinzelte Amöben in die Schleimhaut eingedrungen und kaum Veränderungen des Epithels nachweisbar sind. Zugleich wird in der Submucosa eine auffallende Wucherung der Bindegewebszellen bemerkbar, die sich manchmal als runde oder kugelförmige Gebilde mit grossem, wenig färbbarem Kern und lockerem, schaumartig aussehendem Zellleib präsentiren, oft aber auch eigenthümliche Fortsätze zeigen. Es sind das dieselben Zellen, die auch bei der bacillären Ruhr in der Submucosa in grosser Zahl nachweisbar sind und die von manchen Autoren für Amöben gehalten worden sind. Nach der oben wiedergegebenen Beschreibung der Entamoeba histolytica brauche ich wohl nicht nochmals auf die Merkmale aufmerksam zu machen, die den Unterschied dieser menschlichen Zellen von den Protozoen auch im gefärbten mikroskopischen Bilde ohne weiteres erkennen lassen.

Von einiger Wichtigkeit ist es auch, dass die der Amöben-Invasion folgende kleinzellige Infiltration meist nicht den Grad erreicht, wie z. B. bei der Diphtherie des Darms. Allerdings in der Nähe der Amöbenherde tritt die Rundzellen-Anhäufung deutlich hervor. Schon die Durchbruchstellen der Muscularis mucosae kennzeichnen sich in der Regel

Digitized by Google

durch eine kleinzellige Infiltration und die von den Amöben durchsetzten Lymph-Follikel sind meist gleichsam mit einem Wall von Rundzellen umgeben.

Ganz ausdrücklich muss aber hervorgehoben werden, dass die tieferen Theile der Darmwand meist von der Amöben-Invasion verschont bleiben, und dass die Erkrankung sich zunächst wenigstens in der Mucosa und von hier aus fortgeleitet in der Submucosa abspielt. Allerdings kann es im weiteren Verlauf der Enteritis zu sehr viel schwereren Schädigungen der Schleimhaut und zu ausgedehnten Zerstörungen kommen, immer aber nehmen auch diese Veränderungen ihren ersten Ausgang von solchen Gewebsschädigungen in der Mucosa und in den Lymph-Follikeln, wie sie als charakteristisch für die Amöben-Erkrankung angesehen werden müssen.

Die durch Impfung von amöbenhaltigem Material bei Katzen experimentell erzeugte Enteritis ist demnach eine anatomisch genau charakterisirte und von allen anderen Affectionen wohl zu unterscheidende Erkrankungsform. Und es liegt nun nahe, diese Erfahrungen für die Beurtheilung der Amöben-Erkrankung des Menschen zu verwerthen. Allerdings werden diese am Katzendarm beobachteten Veränderungen nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse des menschlichen Darms übertragen werden dürfen, denn es ist sehr wohl denkbar, dass der menschliche Darm ganz anders auf diese Infection reagirt, wie der Katzendarm. Immerhin geben aber diese Befunde Aufklärung über die Art und Weise, wie die Amöben den Darm schädigen und damit sind sehr wichtige Anhaltspunkte für die Beurtheilung der anatomischen Verhältnisse der Tropen-Dysenterie des Menschen gewonnen.

Andererseits genügen aber anatomische Studien allein nicht für die Entscheidung der Frage, ob die von manchen Autoren im amöbenhaltigen menschlichen Darm beobachteten Veränderungen einfach als die Folge der Amöbeninfection gedeutet werden dürfen, denn hier liegen die Verhältnisse doch meist nicht so einfach wie bei den Versuchsthieren. Bekanntlich ist die Amöben-Erkrankung gerade dort zu Hause, wo auch die bacilläre Dysenterie endemisch vorkommt, und es ist daher wohl verständlich, wenn zwei in ihren klinischen Erscheinungen so ähnliche Erkrankungen manchmal verwechselt worden sind, und wenn auch die anatomischen Veränderungen des einen Infectes nicht immer von denen des Anderen getrennt werden konnten.

Erst die bakteriologischen Untersuchungen über die Ruhr förderten die aetiologische Frage der Tropenruhr in einer ganz anderen Richtung soweit, dass jetzt auch die Bedeutung der Amöben besser beurtheilt werden kann. Und es muss daher zum weiteren Verständniss die Entwickelung der Ruhr-Aetiologie hier kurz berührt werden.

Die Aetiologie der Dysenterie.

Der Kruse-Shiga'sche Bacillus ist seit der Döberitzer Ruhr-Epidemie im Jahre 1901 allgemein als der Erreger der Ruhr anerkannt worden; aber nicht bei jeder Epidemie konnte er nachgewiesen werden, und Flexner hatte auf den Philippinen einen anderen morphologisch

Digitized by Google

und culturell vom Kruse'schen abweichenden Bacillus in den Ausleerungen Ruhrkranker gefunden. Trotzdem hielt man in Deutschland, insbesondere unter dem Einfluss der Koch'schen Schule, zunächst daran fest, dass nur der Kruse'sche Bacillus für die Ruhr ätiologische Bedeutung habe, und alle anderen ähnlichen vermuthlichen Ruhrbacillen fasste man unter den Begriff der „ruhrähnlichen Bacillen" zusammen, ohne ihre ätiologische Rolle für die epidemische Ruhr anzuerkennen. Begreiflicherweise gab diese Auffassung den ätiologischen Untersuchungen über die Ruhr zunächst eine ganz bestimmte, um nicht zu sagen einseitige Richtung. Man suchte bei Ruhr-Epidemien wie auch in sporadischen Fällen vor Allem nach dem Kruse'schen Bacillus, fand man ihn nicht, so glaubte man vielleicht eine andere ätiologische Ruhrform vor sich zu haben und fahndete eifrig auf die viel beschriebenen Amöben. Und da in der That sowohl in den Schleimflocken wie in der entzündeten und geschwollenen Submucosa des diphtherischen Darms sich zahlreiche Zellen finden, die den von einigen Autoren als Amöben gedeuteten Gebilden täuschend ähnlich sind, so wurde mancher Forscher, dessen ätiologische Betrachtungen nicht über das Amöben- und Bacillensuchen hinausgingen, verleitet, unsere epidemische Ruhr für eine Amöben-Erkrankung zu halten.

Auch meine Untersuchungen im Jahre 1901 über die Amöben-Enteritis brachten zunächst keine durchgreifende Aenderung in der Auffassung der Ruhr-Aetiologie. Man hielt sich an Amöben-Befunde und suchte fragliche Gebilde in vorliegenden Fällen mit der Entamoeba histolytica zu identificiren. Die von mir hervorgehobenen unverkennbaren scharfen Unterschiede des anatomischen Befundes bei der epidemischen Ruhr und der Amöben-Enteritis fanden zunächst wenig Beachtung. Man vernachlässigte die klinisch-pathologische und die pathologisch-anatomische Betrachtungsweise und hoffte allein durch den Parasiten-Befund eine ausreichende exacte Klärung der Ruhr-Aetiologie herbeizuführen.

Einen wesentlichen Schritt weiter kamen wir in der Ruhr-Aetiologie erst im Jahre 1903, als ich bei mehreren Epidemien in Westpreussen den einwandfreien Beweis für die ätiologische Bedeutung des Flexner-schen Bacillus erbringen konnte[1]). Dieser Befund ist bald darauf von vielen Seiten bestätigt und seitdem ganz allgemein als richtig anerkannt worden. Wir können daher heute nicht mehr von einem Ruhrerreger (nämlich dem Kruse-Shiga'schen) und den Ruhr „ähnlichen" Bacillen reden, sondern müssen anerkennen, dass Ruhr-Erkrankungen durch verschiedene Ruhr-Bacillen entstehen können.

Diese Erkenntniss verlangt nun selbstverständlich bei kommenden Epidemien Berücksichtigung, d. h. man wird hinfort nicht ausschliesslich nach den Kruse'schen, sondern auch nach anderen Ruhrbacillen suchen müssen. Aber der Nachweis, dass unsere Ruhr keine ätiologische Einheit darstellt, ist auch von Bedeutung für die Beurtheilung der ätiologischen Untersuchungen bei früheren Epidemien. Verlieren doch

1) Deutsche med. Wochenschrift. 1903. No. 46. Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. 51. Heft 5 u. 6.

Digitized by Google

damit alle die Speculationen, nach welchen in Fällen, die den Kruse-schen Bacillus hatten vermissen lassen, eine Amöben-Ruhr postulirt wurde, an Boden. Denn möglicherweise kann es sich in solchen Fällen um den Flexner'schen Ruhrerreger gehandelt haben. Und damit gewinnt die Annahme schon von vornherein an Wahrscheinlichkeit, dass die epidemische Ruhr bei uns überhaupt nur durch Ruhrbacillen und nicht durch Amöben ausgelöst wird. Thatsächlich liegt auch bisher nicht ein einziger Beweis für die Entstehung von Ruhr-Epidemien durch Amöben vor, und die Auffassung der epidemischen Ruhr als einer bacillären Erkrankung ist zur Zeit wohl allgemein durchgedrungen.

Anders verhält es sich mit den heutigen Anschauungen über die Ruhr in China, in Egypten und in den Tropen. Bei Leuten, die aus diesen Ländern ruhrkrank hierher zurückkehrten, wurde fast regelmässig, manchmal neben anderen Parasiten, die Entamoeba histolytica gefunden und entsprechend dem heutigen Bestreben, die Begriffsbestimmung der Ruhr rein ätiologisch zu fassen, und auch die Diagnose der verschiedenen Ruhrformen allein auf den speciellen Parasitennachweis hin zu stellen, haben sich manche Autoren etwas voreilig verleiten lassen, solche aus China stammende Fälle sofort als Amöbenruhr aufzufassen. Ich betone ausdrücklich, dass ich schon im Jahre 1901 auf die Unzulänglichkeit einer solchen einseitigen Deutung hingewiesen habe, und dass ich schon damals als maassgebend für die Entscheidung dieser Fragen eine klinisch-pathologische und pathologisch-anatomische Betrachtung bezeichnet habe. Indessen diese Erörterungen wurden als überflüssig betrachtet, und nach wie vor suchte man die Entscheidung durch den Parasitenbefund herbeizuführen und sonderte nach diesen Befunden die Ruhr in mehrere Gruppen.

Wie wenig aber auf diese Art unsere Vorstellungen über die Aetiologie der chinesischen Ruhr geklärt wurden, das zeigte der Erfolg. Im Jahre 1901 wurden unsere heimkehrenden Chinakrieger auf Ruhrbacillen untersucht, grösstentheils mit negativem Resultat, nur bei einigen wurden vereinzelte Kruse'sche Bacillen im Stuhl nachgewiesen neben zahlreichen Amöben. Das war zunächst ein Räthsel, aber bald fand sich auch eine Lösung. Die Patienten lagen nämlich in den Baracken zusammen mit einigen an einer bacillären Ruhr leidenden Kranken der Döberitzer Epidemie, sie konnten also durch Contactinfection mit Döberitzer Ruhrbacillen inficirt worden sein, die Möglichkeit wenigstens musste zugegeben werden, und die Amöben behielten für die Chinakrieger ungeschmälert ihre alte Bedeutung. Aber bald kamen neue Bedenken. Hatte nämlich bis dahin die Auffassung der chinesischen Ruhr als einer Amöbenerkrankung in dem Fehlen des Kruse'schen Bacillus, sowie im Fehlen der Serumreaction auf diesen Ruhrbacillus eine wesentliche Stütze gefunden, so verlor sie wieder jeden festen Boden, als zwei Jahre später der Flexner'sche Bacillus durch meine Untersuchungen in Westpreussen, auch bei uns eine dem Kruse'schen Ruhrerreger ähnliche Bedeutung erlangte. Es musste nun auch der Einfluss des zweiten Ruhrbacillus ausgeschlossen werden, wenn die Bedeutung der Amöben gerettet werden sollte. Das war nun zwar in den abgelaufenen

Digitized by Google

Fällen nicht mehr möglich, aber neue Fälle wurden vom neuen bakteriologischen Gesichtspunkt aus betrachtet. Diese Untersuchungen scheinen nun immer noch nicht abgeschlossen zu sein. Es mehren sich aber doch die Nachrichten aus China[1]) und ebenso aus Südwest-Afrika[2]), dass dort besonders in frischen Ruhrfällen ganz regelmässig Flexner'sche und auch Kruse'sche Ruhrbacillen zu finden sind. Wer nun noch weiter Lust hat, nach einseitig bakteriologischen Gesichtspunkten die Ruhr-Aetiologie zu klären, der wird sich zunächst bemühen müssen, den Amöben die mühsam errungene Stellung wieder zu nehmen. Ich meine aber, wir kommen viel leichter zu einer viel klareren Auffassung, wenn wir unter voller Würdigung des Parasitenbefundes von allgemeinen klinisch-pathologischen und anatomischen Vorstellungen ausgehen. Und ich glaube im Folgenden den Beweis liefern zu können, dass diese Betrachtungweise für die Klärung dieser Frage auch die einzig richtige ist.

Umfassende bakteriologische Untersuchungen in den letzten Jahren, insbesondere bei Typhus- und Ruhr-Epidemien, lassen darüber ja keinen Zweifel mehr, dass der Nachweis eines Infectionserregers im Organismus, bezw. in gewissen Producten desselben uns noch nicht berechtigt, in solchen Fällen das Bestehen der betreffenden Infectionskrankheit anzunehmen. Was für den Pneumococcus, den Tuberkelbacillus und viele andere Bakterien schon lange Geltung hatte und zur Zeit auch durch experimentelle Untersuchungen erwiesen ist, hat sich neuerdings auch bestätigt für epidemisch auftretende Erkrankungen und Volksseuchen, wie Cholera, Typhus und Ruhr.

Ich habe vor Kurzem mich an anderer Stelle[3]) bemüht darzulegen, dass zum Zustandekommen von Typhus- und Ruhrerkrankungen in den entsprechenden Epidemien neben der Infection mit den betreffenden Mikroorganismen auch noch andere Faktoren durchaus nothwendig sind; und wer gewohnt ist, am Krankenbett bakteriologische Untersuchungen anzustellen, kann sich täglich davon überzeugen, dass ein und derselbe Mikroorganismus in vielen Fällen ein ganz harmloses Dasein führt, während er in anderen Fällen ein schweres Krankheitsbild auslöst. An diesen Thatsachen kann nicht gerüttelt werden, nur über die Deutung dieser Erscheinungen gehen die Meinungen heute noch weit auseinander. Am meisten Anklang findet zur Zeit immer noch die Erklärung durch den Wechsel der sogenannten Virulenz der Bakterien. Darunter soll bekanntlich das Vermögen der betreffenden Mikroorganismen verstanden werden, in einem überhaupt empfänglichen Organismus pathogene Wirkungen hervorzurufen. Eine einfache Ueberlegung lehrt nun aber, dass in dieser Form die Virulenz ein inhaltsarmer und zweideutiger Begriff

---

1) Eckert, Bakteriologische Erfahrungen über die Ruhr in Nord-China. Deutsche milit.-ärzt. Zeitschr. 1906. No. 7.

2) Bofinger, Ueber die in Lüderitzbucht beobachteten Ruhrerkrankungen und ihre bakteriologische Untersuchung. Archiv f. Schiffs- u. Tropen-Hygiene. 1906. No. 14.

3) Bekämpfung des Typhus und der Ruhr. Gedenkschrift f. R. v. Leuthold. 1906.

Digitized by Google

bleiben muss, der unsere Kenntnisse über die Entstehung der Infectionskrankheiten nicht wesentlich vorwärts bringen kann. Denn die pathologischen Erscheinungen sind ja garnicht reine Wirkungen der betreffenden Mikroorganismen, sondern sie entstehen erst durch die Reaction des menschlichen Organismus auf den Angriff der Parasiten. Der Begriff der Virulenz stammt aus dem Laboratorium; und im Laborarium liegt die Sache sehr einfach. Das hier meist in Betracht kommende Versuchsthier, das Meerschweinchen, verhält sich der experimentellen Infection gegenüber in allen Einzelexemplaren fast völlig gleich, und weil man dieses Versuchsthier somit als eine gegebene Grösse betrachten kann, liessen sich aus der Wirkung eines Infectionserregers auf solch ein Thier bestimmte Rückschlüsse auf den verimpften Parasiten machen, d. h. man konnte von einer Virulenz des betreffenden Erregers für eine bestimmte Thierart sprechen. In der Pathologie des Menschen ist das aber doch wesentlich anders. Der eine Mensch reagirt auf denselben Reiz ganz anders wie der zweite. Der Mensch ist also nicht einfach eine solche gegebene Grösse, und weil wir gar kein Maass haben, diese unbekannte und variable individuelle Grösse zu messen, so bleibt auch die sogenannte Virulenz des Parasiten ein recht unbekanntes Ding. Hierüber sollte man sich nicht immer wieder täuschen! Auch die Bakteriologen empfinden zwar, dass dieser Punkt der Pathogenese der Infectionskrankheiten noch in ungeklärtem Dunkel liegt; jedoch die jeweilige Annahme einer Aenderung der pathogenen Wirkung des Bakteriums schien über diese Lücke des Thatsächlichen hinwegzuhelfen. Dass es illusorisch ist, Entstehung oder Verlauf einer Infectionskrankheit durch die hypothetische Virulenz erklären zu wollen, springt aber in die Augen, weil dieser Begriff mindestens zwei verschiedene Dinge einschliesst, ein (streng genommen) bloss im Reagensglas messbares Verhalten des Mikroparasiten und eine überhaupt in dieser Beziehung kaum fassbare, sehr variable Grösse, das menschliche Einzelindividuum. Selbstverständlich sind die Eigenschaften eines Parasiten an sich nicht gleichgültig für den Infect, aber wir sind leider gezwungen, dieselben bei erfolgtem Infect sehr vorwiegend zu beurtheilen nach der Reaction des erkrankten Organismus selbst. Wenn ein Mensch nach der Infection thatsächlich schwer erkrankt, so können hierzu die quantitativen oder qualitativen Eigenschaften des Infectionserregers beigetragen haben, ein wesentlicher, vielleicht der ausschlaggebende Grund liegt aber sicherlich auch in der Schwäche des Organismus dem eingedrungenen Gifte gegenüber, und der schwere Krankheitsverlauf ist durchaus nicht ausschliesslich die Folge der hohen Bakterienvirulenz, sondern man spricht eben von einer hohen Virulenz, weil der Organismus thatsächlich so stark reagirte. Es steckt demnach in einer solchen Erklärung kaum mehr, als was schon mit dem Wort „schwere Erkrankung“ ausgedrückt ist.

Die Ursache für die Entstehung einer Infectionskrankheit oder für ihren Decursus kann somit weder allein in dem Eindringen der betreffenden Infectionserreger, noch auch allein in besonderen von aussen mitgebrachten Eigenschaften derselben gesucht werden. Die Vorgänge,

Digitized by Google

welche wir nach dem Eindringen der Parasiten als Krankheit bezeichnen, sind vielmehr sehr wesentlich mit abhängig von der Eigenart des inficirten menschlichen Organismus und seiner Fähigkeit, die Bakterien, resp. ihre Gifte unschädlich zu machen. Zweifellos werden in zahllosen Fällen eingedrungene Parasiten von den Schutzkräften des Organismus sofort beseitigt, ohne dass es überhaupt zu merklichen Gesundheitsstörungen kommt; in anderen Fällen werden stärkere Reactionen nöthig sein, und durch die verschiedene Reactionsweise des Organismus auf den Infect lassen sich hauptsächlich die verschiedenen Krankheitsbilder erklären.

Den Eigenschaften des inficirenden Mikroorganismus soll selbstverständlich nicht jede Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung abgesprochen werden, dass dieselben aber für die meisten Infectionskrankheiten nicht von entscheidender Bedeutung sind, dafür sprechen die täglichen Erfahrungen am Krankenbett, und nicht am wenigsten gerade die Untersuchungen über die Ruhr.

Bekanntlich hat man schon oft versucht, das Zustandekommen der Ruhrepidemien sowohl wie das der sporadischen Fälle auf die einfachste Weise, nämlich durch die Contactinfection von Fall zu Fall zu erklären; der Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme wollte nur nie gelingen. Veranlasst durch verbesserte Methoden zum Nachweis der Ruhr- und Typhusbacillen trat aber Koch vor einigen Jahren von Neuem an diese Frage heran! Er ging von der Vorstellung aus, dass man sich die einzelnen Erkrankungen als Glieder einer Kette denken könne derart, dass Ruhrkranke und gesunde Personen mit Ruhrbacillen in ihren Ausleerungen durchaus gleichwerthige Glieder darstellen. Es ist nun selbstverständlich, dass der Arzt nur von denjenigen Fällen Kenntniss erhält, die in Folge des Infectes ein wahrnehmbares Krankheitsbild erkennen lassen, und dass ihm diese symptomatisch hervortretenden Glieder ganz zusammenhanglos erscheinen müssen, während der Epidemiologe die fortlaufende, in allen Theilen gleichwerthige Kette erkennt, in der nur vereinzelte Glieder hier und da durch das klinische Bild besonders hervortreten. In der That haben nun ausgedehnte Untersuchungen gezeigt, dass zwischen mehreren zeitlich weit auseinander liegenden Erkrankungen manchmal so viel latente Fälle eingeschaltet sind, dass der Contact garnicht unterbrochen zu sein braucht. Für die epidemiologische Auffassung ist dies von der grössten Bedeutung, aber nicht minder für die Beurtheilung der Pathogenese der einzelnen Erkrankung. Es drängt sich nämlich sofort die Frage auf, warum es denn nicht in allen Fällen bei der so oft beobachteten latenten Infection blieb. Derselbe Ruhrbacillus schleppt sich mit seinen virulenten Eigenschaften durch alle Glieder der Kette hin, und doch kommt es nur an wenigen Stellen zu einer wirklichen Erkrankung. Die einzelnen Glieder der Kette sind also doch nicht gleichwerthig, die klinisch hervortretenden Glieder unterscheiden sich auch ätiologisch von den andern. Der Ruhrbacillus findet sich gleichmässig in allen Gliedern der Contactkette, eine Ruhrerkrankung entsteht aber nur an vereinzelten Stellen. Durch diese bakteriologischen Untersuchungen ist also der exacte Beweis er-

Digitized by Google

bracht, dass der Ruhrbacillus allein keine Ruhrerkrankung macht, und man ist schon lange bei der Durchführung bakteriologischer Maassnahmen genöthigt worden, neben den Ruhrkranken auch auf die viel grössere Zahl derjenigen Menschen Rücksicht zu nehmen, die mit Ruhrbacillen inficirt wurden, ohne ruhrkrank zu sein. Damit ist aber auch schon rückhaltslos zugestanden, dass die Diagnose eines Krankheitsfalles nicht allein aus dem bakteriologischen Befund gestellt, und dass ebensowenig jeder Fall nach dem bakteriologischen Befund einer bestimmten Ruhrform zugewiesen werden kann. Denn da es wenigstens zu Epidemiezeiten verhältnissmässig viele Menschen giebt, die sich mit Ruhrbacillen inficiren, warum soll da nicht auch einmal ein an Amöbenenteritis leidender Mensch sich mit Ruhrbacillen inficiren, und warum soll andererseits ein solcher Inficirter nicht einmal eine Amöbenenteritis bekommen? Es leuchtet also ohne weiteres ein, dass diese Art, die Aetiologie der Ruhrerkrankungen zu klären, zu recht willkürlichen Annahmen führen müsste, und es ergiebt sich daraus von selbst die Nothwendigkeit, für die Entscheidung solcher Fragen klinisch-pathologische Anhaltspunkte zu gewinnen.

Am klarsten tritt vielleicht die Nothwendigkeit einer solchen kritischen Betrachtungsweise für das Verständniss der Aetiologie gewisser Ruhrerkrankungen hervor, wenn ich einige Krankengeschichten mittheile, die ich in der II. medicinischen Klinik der Charité zu beobachten Gelegenheit hatte.

Im 1. Falle handelte es sich um einen 37jährigen Kaufmann, der im Jahre 1894 als Soldat in holländischen Diensten nach Indien ging. Dort erkrankte er 1898 an Malaria, sodass er fast ein ganzes Jahr dienstunfähig wurde. Im nächsten Jahre, 1899, erkrankte er an Ruhr. Die Erkrankung begann plötzlich mit starken blutigen Durchfällen und Tenesmus. Er musste sofort das Hospital aufsuchen und konnte nach 3 Wochen die Anstalt verlassen. Auch in der Folgezeit will er noch an Darmstörungen gelitten haben und manchmal auch wieder etwas Schleim und Blut in seinen Ausleerungen bemerkt haben, seit Ende des Jahres 1899 will er aber völlig gesund gewesen sein, und seitdem nie wieder ruhrähnliche Erscheinungen bemerkt haben. Erst 5 Jahre später, im October 1904, beobachtete er, dass seine Füsse und Unterschenkel anschwollen. Er ging wiederum in's Hospital, sein Zustand besserte sich nach 4 Monaten zwar, aber seinen Dienst trat er nicht wieder an, sondern kehrte in seine Heimat zurück, um hier leichte Arbeit zu suchen. Als er nun Ende Januar 1906 von Neuem eine Schwellung seiner Beine bemerkte, suchte er am 31. Januar 1906 die Charité auf. Die Untersuchung ergab hier folgendes: Blasser, etwas gedunsen aussehender Mann mit starken Oedemen, leichtem Ascites und Hydrothorax. Brustorgane im Uebrigen nicht nachweislich verändert. Leber deutlich palpabel, aber nicht druckempfindlich, Milz ebenfalls palpabel. Urin spärlich, 300—400, enthielt 1—2 pM. Albumin (Esbach), mikroskopisch zahlreiche hyaline, granulirte, vereinzelte Epithel- und Fettcylinder.

Weder durch Schwitzbäder noch durch Diuretica liess sich eine nennenswerthe Diurese erzielen. Die Oedeme nahmen zunächst zwar etwas ab, doch trat im Grossen und Ganzen keine merkliche Besserung ein, und Ende Februar kam es zu deutlichen urämischen Erscheinungen. Patient litt an unerträglichen Kopfschmerzen. Ferner stellte sich dann und wann Erbrechen und heftiger Durchfall ein. Die Entleerungen waren zunächst noch kothig, erfolgten 10—20mal in 24 Stunden und waren von heftigem Tenesmus gefolgt. Mikroskopisch fanden sich nun in dem Stuhl zahlreiche

Digitized by Google

Amöben, und es drängte sich jetzt die Frage auf, waren die Darmerscheinungen einfach ein Symptom der Urämie und die Amöben als Nebenbefund anzusehen, oder durfte man das Bestehen einer Amöbenenteritis annehmen? Gemäss den oben ausgeführten Erörterungen und entsprechend manchen in der Literatur niedergelegten Beobachtungen hätte man die Amöben sicherlich als einen zufälligen Nebenbefund deuten und die Darmerscheinungen einfach als urämisches Symptom erklären können. Die anamnestischen Angaben über die früher in Indien überstandene Ruhr machten uns aber doch stutzig, insbesondere da der Patient erst vor kurzem aus Indien hierher zurückgekommen war. Allerdings gab der Patient mit aller Bestimmtheit an, seit Ende 1899, also seit 6 Jahren keine ruhrartigen Erscheinungen gehabt zu haben, auch an leichteren Durchfällen will er nicht gelitten haben.

Es waren also zwei Möglichkeiten zu erwägen, entweder war die Infection vor 6 Jahren erfolgt, und in dieser ganzen Zeit war der Patient frei von Krankheitserscheinungen geblieben, oder aber es war vor einigen Monaten zur Infection gekommen, ohne dass überhaupt dieser Infection merkliche Krankheitserscheinungen gefolgt wären und erst jetzt unter dem Einfluss der Urämie wäre die Enteritis entstanden. Zahlreiche Beobachtungen in anderen ähnlichen Fällen lassen diesen Hergang als durchaus gewöhnlich erscheinen.

So kam vor einiger Zeit ein chinesischer Officier in die Behandlung des Herrn Geheimrath Kraus. Derselbe will nie an ruhrartigen Erkrankungen gelitten haben und reiste in voller Gesundheit vor einigen Wochen aus seiner Heimat hierher. Unter der veränderten Lebensführung auf dem Schiff erkrankte er noch während der Seereise an heftigen blutigen Durchfällen, und die Untersuchung der Ausleerungen ergab nun die Anwesenheit zahlreicher Ruhramöben.

In einem andern Falle wird die klinische Diagnose durch die Section bestätigt.

Ein 27jähriger Colonialbeamter war in Kamerun an Malaria und Schwarzwasserfieber erkrankt, kehrte deshalb in seine Heimat zurück und kam in unsere Klinik, wo er nach etwa 14 Tagen starb. An ruhrartigen Erscheinungen hatte der Mann in Kamerun mit Sicherheit nicht gelitten und erst in den letzten Wochen traten in der Heimat heftige Diarrhoen auf. Bei der Section fanden sich im Dickdarm typische Ulcerationen, wie sie die Amöbenenteritis charakterisiren. Auch hier war es also erst unter dem Einfluss eines andern Infectes zur ulcerösen Enteritis gekommen.

Aehnliche Beobachtungen konnte ich vor einigen Jahren in zahlreichen Fällen machen an heimkehrenden Chinakriegern, die zum Theil von China völlig gesund die Heimreise antraten und erst auf der Reise oder in der Heimat erkrankten. Unter ihnen befanden sich eine ganze Anzahl, die vorher in China nicht krank gewesen waren und deren Erkrankung auf der Heimreise daher nicht als Recidiv, sondern als Neuerkrankung aufgefasst und als Infection auf dem Schiff gedeutet wurde. Die heutigen Erfahrungen lassen solche Annahme, wenn auch nicht als unmöglich, so doch als ganz unerwiesen und unwahrscheinlich erscheinen. Die Incubationszeit der Amöbenenteritis beträgt nicht eine beschränkte Anzahl von Tagen oder Wochen, sondern die Erkrankung erfolgt zeitlich ganz unabhängig von der Infection, eventuell erst viele Wochen oder Monate später, eben nur dann, wenn die Schutzkräfte des Organismus nicht hinreichen, den Infectionserreger in Schranken zu halten.

Digitized by Google

Demgemäss wurde auch in dem oben ausführlicher wiedergegebenen Falle die Diagnose auf Amöben-Enteritis gestellt mit der Annahme, dass die Amöben erst unter dem Einfluss der urämischen Erkrankung die Fähigkeit erlangt hätten, in den Darm einzudringen. Ob in einem solchen Falle nun die Amöbeninfection schon seit der vor 6 Jahren abgelaufenen Ruhr-Erkrankung bestanden hat, oder ob es sich um eine spätere Infection handelte, darüber lassen sich nur Vermuthungen aufstellen. Als sehr wesentlich möchte ich nur hervorheben, dass die Infection nicht erst kurz vor dem Auftreten der Enteritis erfolgt ist, sondern sicherlich schon lange Zeit vorher bestand. Unmittelbar im Anschluss an diese Infection ist es aber nicht zur Enteritis gekommen, vielmehr eröffnete erst die urämische Erkrankung den Amöben die Möglichkeit, pathogen zu wirken.

Die Section bestätigte völlig diese Annahme. Der ganze Dickdarm zeigte zahlreiche frische Geschwüre, mit zackigen, unregelmässigen, zum Theil unterminirten Rändern, und die mikroskopische Untersuchung ergab sowohl in den Geschwüren wie in ihrer Umgebung in Mucosa und Submucosa zahlreiche Amöben. Diese Ulcerationen glichen im allgemeinen den Geschwüren wie sie bei Katzen experimentell durch Amöben hervorgerufen werden können. Auf einen Unterschied gegenüber den Geschwüren im Katzendarm möchte ich jedoch hinweisen. Während an den Präparaten des Katzendarms die Amöben vorwiegend in der Mucosa, und zwar in den Drüsenschläuchen gefunden werden (siehe Taf. XXV u. XXVI, Fig. 7, 8, 9 u. 10), tritt hier ein ganz anderes Verhalten hervor. Einzelne Stellen bieten zwar ähnliche Bilder wie der Katzendarm (Taf. XXVI, Fig. 12), meist liegen aber die Amöben zwischen den Drüsenschläuchen (Taf. XXVII, Fig. 13), und wenn auch in einzelnen Präparaten das Eindringen durch die Epithelzellen der Drüsen erkennbar ist — die zwischen Membrana propria und Epithel liegende Amöbe in Taf. XXVII, Fig. 15 lässt kaum eine andere Deutung zu — so konnte ich doch niemals in ganz gesunder Schleimhaut Amöben finden, wie mir dies im Katzendarm gelungen ist (siehe Taf. XXVI, Fig. 10). Auch das Vordringen in die Submucosa unterscheidet sich recht deutlich von diesem Vorgang im Katzendarm. Während hier die Muscularis mucosae dem Vordringen erheblichen Widerstand entgegenstellt (Taf. XXV, Fig. 6), so dass die Amöben nur dort, wo die Muscularis durchbrochen wurde — und zwar dann in grossen Haufen — in die Submucosa vordringen, oder in den Lymphfollikeln gefunden wurden, waren die Amöben in dem menschlichen Darm manchmal ganz diffus in der Submucosa verstreut (Taf. XXVI, Fig. 10). An vielen Stellen treten sie einzeln durch die Muscularis mucosae hindurch und man hat den Eindruck, als ob das Gewebe den Parasiten bei ihrem Vordringen viel weniger Widerstand entgegengesetzt hat. Während der Katzendarm überall dort, wo er Veränderungen zeigt, auch Amöben erkennen lässt, treten in unserm Fall die urämischen Veränderungen in den Vordergrund und nur an bestimmten Stellen sieht man eingewanderte Amöben. Ich möchte in diesen Deutungen nicht zu weit gehen, konnte mich aber dem Eindruck nicht erwehren, als ob den Amöben ihre secundäre Rolle in dem urämischen Darm anzusehen war:

Digitized by Google

Ausser diesen charakteristischen Veränderungen wurde nun noch ein über faustgrosser Leberabscess gefunden, und auch in diesem Abscesseiter fanden sich ziemlich zahlreiche Amöben.

Von grossem Interesse wäre es nun gewesen, wenn wir über die Aetiologie der im Jahre 1899 überstandenen Ruhr etwas Sicheres erfahren hätten! Selbstverständlich sind während der Krankheitszeit in der Charité die Ausleerungen sorgfältig auf Ruhrbacillen und verwandte Mikroorganismen untersucht worden, es konnten aber derartige Bakterien nicht gefunden werden. Auch das Blutserum des Patienten zeigte keine Agglutination für Kruse'sche oder Flexner'sche Bacillen, und die ätiologischen Untersuchungen gaben überhaupt keinen Anhaltspunkt für die Beurtheilung etwa vorhandener Beziehungen der jetzt beobachteten Amöben-Enteritis zu der früher überstandenen Ruhr dieses Patienten. Allgemeine klinisch-pathologische Gesichtspunkte ermöglichen in einem solchen Falle aber sehr wohl ein gewisses Urtheil über die Aetiologie und über die Beziehungen beider zeitlich so weit auseinander liegenden Erkrankungen, bevor ich aber hierauf näher eingehe, möchte ich einen zweiten auf unserer Klinik behandelten Fall besprechen.

Der Patient, ein 28jähriger Bäcker, erkrankte Mitte Juli des Jahres 1901, als er beim deutschen Truppentheil den Chinafeldzug mitmachte, plötzlich an heftigen Durchfällen. Die Entleerungen sahen zuerst grünlich-gelb aus, am dritten Tage aber bemerkte der Patient Blut und Schleim im Stuhl. Die Zahl der täglichen Entleerungen belief sich bald auf 20 und mehr. Er fieberte leicht und es stellte sich zunehmende Mattigkeit ein. Etwa nach 10—14 Tagen machte sich eine deutliche Besserung bemerkbar, sodass er das Lazareth verlassen und bereits die Heimreise nach Deutschland antreten konnte. Die Nacht vor der Abreise musste er indessen auf feuchtem Erdboden am Wasser zubringen, und schon am anderen Morgen stellten sich auf dem Schiff wieder Durchfälle ein, die zuerst noch breiig waren, bald aber schleimig und nach wenigen Tagen auch wieder blutig wurden. Während der ganzen Seereise trat keine Neigung zur Besserung ein, erst nach seiner Ankunft in Bremerhaven, Mitte September, liess der Durchfall nach, der Stuhl wurde wieder kothig und nahm bald eine feste Consistenz an. Aber in den nächsten Monaten traten Rückfälle von mehrwöchiger Dauer auf, und erst im März 1902 war der Patient soweit hergestellt, dass er das Lazareth dauernd verlassen konnte. Nun blieb er, von einigen 1—2 tägigen Durchfällen abgesehen, von März 1902 bis Juni 1905 verschont. Um diese Zeit erkrankte er auf's Neue an seinem alten Leiden, ohne dass er eine Ursache für diesen Rückfall anzugeben im Stande wäre. Die Stühle wurden ganz plötzlich wieder blutigschleimig und erfolgten 10—20 mal in 24 Stunden. Zugleich wurde Patient von heftigen Leibschmerzen, besonders in der linken Unterbauchgegend geplagt. Manchmal trat eine leichte Besserung ein, aber sie hatte keinen Bestand. Sein Zustand wurde immer elender — er nahm an Körpergewicht in $^3/_4$ Jahren 15 kg ab — und er kam deshalb Ende April 1906 in die Charité.

Die Stuhlentleerungen erfolgten hier 6—12 mal in 24 Stunden, sie waren von kothiger Beschaffenheit, mit einzelnen blutig-schleimigen Stellen durchsetzt. Der Leib war eingezogen und besonders in der linken Seite sehr druckempfindlich. Milz nicht nachweisbar vergrössert, Leber überragte den Rippenbogen in der Mammillarlinie um 1 Fingerbreite, auf Druck aber nicht empfindlich. Blutbefund: 3,8 Mill. Erythrocyten, 19000 Leukocyten, 70 pCt. Hämoglobin (Fleischl). Die mikroskopische Untersuchung des Stuhles ergab auch hier die Anwesenheit der Entamoeba histolytica, zeitweise in ungeheurer Menge.

Digitized by Google

Das Krankheitsbild — darüber kann wohl kein Zweifel sein — gleicht dem der ulcerösen Amöben-Enteritis, und doch möchte ich aus der Krankengeschichte besonders den Punkt herausheben, dass das Anfangsstadium des Leidens sich als eine acut einsetzende und auch acut verlaufende Erkrankung aus dem im Uebrigen ganz chronisch sich hinschleppenden Leiden heraushebt. Es wäre ja möglich und auch ganz einleuchtend, dass dieser chronische Charakter erst mit dem Einsetzen des ersten Recidivs zum Ausdruck gekommen ist und dass es sich also thatsächlich um eine acut einsetzende und dann chronisch verlaufende Enteritis gehandelt hat. Und demgemäss könnte man auch verleitet werden, als Ursache dieser in China entstandenen Ruhr die jetzt noch vorhandenen und den Krankheitsprocess jetzt ohne Frage noch unterhaltenden Amöben anzusprechen. Eine solche Annahme braucht aber nicht richtig zu sein! Schon im Jahre 1902 habe ich mich bei Besprechung ähnlicher Fälle in nicht misszuverstehender Weise dahin ausgesprochen, dass der Beweis dafür nicht ohne Weiteres durch den Amöbenbefund erbracht ist, und dass diese Entscheidung nur durch umfassendere Untersuchungen im acuten Stadium und durch die Beobachtung des weiteren Krankheitsverlaufes herbeigeführt werden kann. Es ist wohl denkbar, dass die Amöben erst in dem durch die Bacillenruhr veränderten Darm Gelegenheit zu destructiver Thätigkeit und zur Entwickelung der Enteritis finden, in ähnlicher Weise wie sie sich in dem oben beschriebenen Fall I in einem urämischen Darm und in einem früher von mir beschriebenen Fall im tuberculösen Darm angesiedelt haben. Diese ganzen Verhältnisse habe ich schon früher einmal eingehend berührt. Dass die Amöben-Enteritis als „primäre“ Erkrankung auftreten kann, ist allerdings durch meine Versuche an Katzen experimentell erwiesen und auch von erfahrenen Pathologen auf dem Obductionstisch beobachtet worden. Wohl zu trennen von dieser reinen Amöben-Enteritis sind aber diejenigen Fälle, wo die Amöben-Invasion in einen bereits erkrankten Darm eintritt, so dass die Amöben-Enteritis also als Complication aufzufassen ist.

Einen derartigen Fall habe ich vor einigen Jahren in der Charité beobachtet. Es handelte sich um eine Frau mit ausgedehnter Darmtuberculose, und es fanden sich dort Geschwürsbildungen, die zwar die charakteristischen Zeichen der tuberculösen Ulceration zeigten, aber durch ihre eigenthümliche Form und ihre unterminirten Ränder auf besondere Verhältnisse hindeuteten. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine Amöben-Infection des bereits tuberculös veränderten Darms. Nicht wesentlich anders möchte ich nun den zuerst beschriebenen Fall auffassen, nämlich als Amöben-Enteritis eines urämischen Darms. Dafür spricht nicht allein das anatomische Bild des erkrankten Darms, insbesondere die ausgedehnten diphtherischen Veränderungen, die bei der reinen Amöben-Enteritis vollkommen fehlen, sondern auch die klinischen Erscheinungen zwingen uns zu einer solchen Auffassung. Seit 6 Jahren glaubt der Mann von seiner Ruhr geheilt zu sein, und jetzt nach dem Einsetzen der Urämie kommt es zu erneutem Auftreten von Ulcerationen im Dickdarm. Man könnte meinen, es sei dies vielleicht nur ein neues

Digitized by Google

Aufflackern eines alten „latenten" Krankheitsprocesses, seit Jahren sei die Enteritis zum Stillstand gekommen, in ein symptomloses Stadium getreten und habe so dem Arzt und Patienten eine Heilung vorgetäuscht. Aber diese Annahme entbehrt jedes thatsächlichen Grundes. Die Obduction zeigte einen frischen Ulcerations-Process im Darm, und nichts deutete darauf hin, dass dieser Process seit Jahren bestanden haben könnte. Man muss demnach diese Enteritis anatomisch wie klinisch als eine acute Erkrankung auffassen, und da die Amöben-Infection nicht etwa kurz vor dem Einsetzen der Enteritis erfolgt sein kann, sondern lange Zeit zurückliegt, so ist damit erwiesen, dass als die Ursache der Darmgeschwüre nicht einfach die Amöben-Infection angenommen werden kann, sondern dass andere Factoren — in diesem Falle die durch die Urämie gesetzten Schädlichkeiten — wesentliche ätiologische Bedeutung haben. Ohne Weiteres leuchtet damit ein, dass der jetzige Amöbenbefund uns keinen sicheren Anhaltspunkt geben kann für die Aetiologie der früher überstandenen Ruhr. Auch der alte, von früher her bestehende Leberabscess und die darin nachgewiesenen Amöben vermögen die Aetiologie nicht völlig bestimmt zu klären. Denn Leberabscesse sind bei der Amöben-Enteritis wie im Verlaufe der Bacillenruhr beobachtet worden. Nur eins geht mit Sicherheit aus dieser Beobachtung hervor, dass sich nämlich die Amöben jahrelang in einem Leberabscess lebensfähig erhalten können. Ueber die Aetiologie des Abscesses vermag der Amöbenbefund keinen absolut sicheren Aufschluss zu geben, auch dann nicht, wenn die Anwesenheit von Ruhrbacillen mit Bestimmtheit ausgeschlossen werden könnte, denn die Erfahrung lehrt, dass in solchen Krankheitsproducten die Erreger sehr bald zu Grunde gehen können, während secundär eingewanderte Parasiten noch lange lebensfähig bleiben.

Nicht anders liegen nun die Verhältnisse bei dem aus China heimgekehrten Patienten. Dass auch in diesem Falle die Darmerkrankung durch die Amöben bedingt wird, kann keinem Zweifel unterliegen, auch wenn uns hier das anatomische Bild fehlt. Seit Juni 1905, also seit fast 12 Monaten, leidet der Patient dauernd an blutigen Durchfällen, dies gibt schon einen ziemlich sicheren Anhalt, dass hier keine Veränderungen wie bei der epidemischen Bacillenruhr vorliegen können. Die Diphtherie des Darmes kann lange bestehen, aber sie führt doch schliesslich zur Verödung und ausgedehnter Narbenbildung, sodass Stenosen des Darmes entstehen und zu Erscheinungen Veranlassung geben, die sich durchaus unterscheiden von den Symptomen der ulcerösen Enteritis.

Im Anfangsstadium mag es unmöglich sein, die Bacillenruhr klinisch von der Amöbenenteritis zu unterscheiden; beginnt aber das chronische Stadium, so haben wir auf der einen Seite Erscheinungen von Darmstenosen mit manchmal hartnäckiger Obstipation, während die Amöbenenteritis immer weitere Zerstörungen des Darmes setzt und demgemäss zu ständigen Blutungen Veranlassung giebt. Dabei kann sich das klinische Bild manchmal sehr rasch ändern, während Tage lang fast nur Blut und Schleim entleert wird, kann ganz plötzlich wieder kothiger, dünner Stuhl erscheinen, fast immer aber enthält der Stuhl einige

Digitized by Google

schleimigblutige Stellen. Auch ist der Stuhl niemals angehalten, im Gegentheil, es gehört zu den charakteristischen Erscheinungen der Amöbenenteritis, dass der Kranke jeder Zeit Darminhalt zu entleeren im Stande ist. Ich meine also, in solchen charakteristischen Fällen wird man selten die Entamoeba histolytica in den Ausleerungen vermissen, und man wird nicht fehlgehen, wenn man hier die Diagnose auf einen geschwürigen Process des Dickdarms stellt.

Aber weitere Aufklärungen über die Beziehungen dieser Enteritis zu der epidemischen Bacillenruhr geben uns auch die ätiologischen Untersuchungen nicht. Die Aetiologie der endemischen Tropenruhr ist in ihren Einzelheiten zur Zeit noch nicht geklärt. Der einfache Parasitennachweis — darüber kann nun wohl kein Zweifel mehr sein — sagt uns darüber nichts Entscheidendes. Es ist sehr wohl möglich, dass unser aus China heimgekehrter Patient zunächst in China eine Bacillenruhr durchgemacht hat und dass erst später — wie in so vielen Fällen — eine secundäre Amöbenenteritis Platz gegriffen hat; die sichere Entscheidung dieser Frage ist heute in unserem Falle nicht mehr möglich, weil das klinische Bild nach den Angaben des Patienten nicht mehr so sicher aufgefasst werden kann, wie es für die Beurtheilung nothwendig wäre. Sicherlich lässt sich aber am Krankenbett in den allermeisten Fällen entscheiden wie der Parasitenbefund einzuschätzen ist. Von grösster Wichtigkeit wären daher genaue klinisch-pathologische Untersuchungen über die Ruhr in China sowohl, wie in den Tropen, gerade dem Verständniss für die Aetiologie dieser Erkrankungen würde dies sehr förderlich sein.

Denn leider sind die Untersuchungen über die Tropenruhr immer noch nicht soweit vorgeschritten, dass auch der Fernstehende sich eine klare Vorstellung davon machen könnte. Und nichts hat zu dieser Unklarheit mehr beigetragen als das Bestreben, einfach nach dem bakteriologischen Befunde eine Gruppirung der Ruhrfälle vorzunehmen, anstatt erst einmal nach bakteriologischen und klinisch pathologischen Gesichtspunkten eine Klärung der Aetiologie anzustreben und dann eventuell erst eine ätiologische Classificirung zu versuchen. Es ist wenig wissenschaftlich, wenn in neueren Abhandlungen über Dysenterie die „epidemische oder Bacillenruhr“ geradezu als eine Form der Dysenterie charakterisirt wird, „bei welcher Amöben nicht gefunden werden“. Und ebenso muss es beanstandet werden, wenn die Dysenterie ohne Rücksicht auf das klinisch pathologische Syndrom lediglich nach dem bakteriologischen Befund in 2 Gruppen getheilt wird, in die Amöbendysenterie (die tropische) und in die bacilläre (die epidemische). Ein wissenschaftlich exacter Krankheitbegriff ist damit jedenfalls nicht gegeben.

Schon über 20 Jahre schleppen sich diese Namen in der Literatur hin, ohne dass ihnen bestimmte feststehende Begriffe untergelegt sind. Den ersten aufklärenden Schritt unternahm Koch im Jahre 1883, indem er bei mehreren Dysenteriefällen in der Tiefe der Darmwand Amöben nachwies, seitdem ist aber in dieser Angelegenheit im Wesentlichen weiter nichts geschehen, als dass dieser Befund unzählige Male bestätigt wurde; und damit glaubt man berechtigt zu sein, die Amöben

Digitized by Google

als die eigentliche Ursache der tropischen Ruhr anzusprechen. Demgegenüber muss betont werden, dass ein solcher Befund an und für sich nichts beweist. Meine Untersuchungen zeigen, dass die Entamoeba histolytica sich in einem urämischen, in einem diphtherischen und in einem tuberculösen Darm ansiedeln, dass sie aber scheinbar auch primär eine Enteritis des Darmes erzeugen kann, und dass demnach zur Entscheidung solcher Fragen nie und nimmer der einfache Parasitennachweis genügt, sondern dass hier eine kritische klinisch-pathologische und anatomische Betrachtung entscheiden muss. Nur auf diese Weise wird die Ruhrätiologie und insbesondere die Beziehung der Amöbenenteritis zur Bacillenruhr in den Tropen eine einwandsfreie Klärung erfahren. Inwieweit dies aber zur Zeit schon möglich ist, werde ich in Folgendem zeigen.

Anatomische und klinische Betrachtungen.

Zunächst ist die epidemische Ruhr anatomisch eine solche charakteristische Erkrankung, dass wohl in allen Fällen, die auf dem Obductionstisch zum Abschluss kommen, die Diagnose schon angesichts des anatomischen Befundes ohne weiteres gestellt werden kann. In den schweren, tödtlich verlaufenden Fällen zeigt der Dickdarm so weitgehende Zerstörungen, dass die Oberfläche meist gar kein schleimhautähnliches Aussehen darbietet, sondern sich als eine missfarbene rauhe Fläche von manchmal borkenartiger Beschaffenheit darstellt. Nur im Beginn der Erkrankung findet sich ein durch starke Schwellung und Hyperämie der Schleimhaut bedingtes sammtartiges hochrothes Aussehen der Oberfläche und erst an den Stellen, wo die Entzündung weiter vorgeschritten ist und einen nekrotisirenden Charakter angenommen hat, erscheinen flockige kleienartige Beläge, und schliesslich kommt es, wenn solche Verschorfungen an Intensität zunehmen, zu Abstossung der verschorften Massen und danach zu Substanzverlusten. Diese Geschwüre können ganz oberflächlich bleiben und nur die Mucosa betreffen, manchmal dringen sie aber bis tief in die Submucosa und bis zur Muscularis vor. Fast immer lässt sich eine Beziehung des Sitzes und der Anordnung dieser Geschwüre zu den anatomischen Verhältnissen des Darms insofern erkennen, als es vorzugsweise die hervorragenden in das Lumen des Darms am weitesten vortretenden Stellen, also besonders die Haustra coli sind, die die ersten und intensivsten Veränderungen darbieten. Im mikroskopischen Bilde zeigt sich neben einer starken hämorrhagischen Hyperämie eine deutliche Schwellung und kleinzellige Infiltration. Vor Allem aber erkennt man an den zelligen Elementen der Mucosa die eigenthümliche trübe, körnige Infiltration und schliesslich den gänzlichen Zerfall, wie es den diphtherischen Process als solchen charakterisirt. Ganz entsprechend der Ausdehnung solcher Verschorfungen können nach ihrer Loslösung unregelmässige, nach Grösse, Form und Tiefe sehr wechselnde Ulcerationen entstehen mit unebenem, missfarbenem Grund und unregelmässig gezackten, zum Theil auch infiltrirten Rändern, wodurch das diphtherische Geschwür gegenüber allen anderen Geschwürsformen charakterisirt wird.

Digitized by Google

Wenn nun auch die Darmveränderung der epidemischen Ruhr ausschliesslich einen diphtherisch-geschwürigen Process darstellt, so ist doch nicht jede Darmdiphtherie eine Dysenterie, vielmehr kann die Darmdiphtherie verschiedene Ursachen haben. Sie kann durch eine Sublimatvergiftung hervorgerufen werden, im Anschluss an Koprostase entstehen etc. Oder sie kann sich als Begleiterscheinung bei Tuberculose, Typhus, Cholera und anderen Infectionskrankheiten einstelllen. Schliesslich kann die Diphtherie des Darms aber auch als Ausdruck einer besonderen Infectionskrankheit, als epidemische Ruhr auftreten, und nur in diesem Falle nennen wir sie Dysenterie. Obwohl nun der diphtherische Process als solcher überall die gleichen anatomischen Veränderungen darstellt, so machen sich aber doch bei den verschiedenen diphtherischen Erkrankungen des Darms deutliche Unterschiede bemerkbar. Dieselben beziehen sich insbesondere auf die Form und die Entstehung der Geschwüre und decken sich fast durch die Verschiedenheit der Aetiologie diphtherischer Erkrankungen überhaupt.

Von solchen diphtherischen Veränderungen des Darms bei der epidemischen Ruhr ist nun bei der durch Amöben hervorgerufenen Erkrankung keine Andeutung zu sehen. Hier liegen in Hinsicht auf Gestalt, Ausdehnung und Tiefe der Geschwürsbildung ganz andere Verhältnisse vor, sie gehört zur ulcerösen Enteritis, die sich in ihrer ganzen Erscheinung von den eigentlich diphtherischen Processen scharf unterscheidet. Oben sind bereits die charakteristischen anatomischen Veränderungen der Amöben-Enteritis der Katze ausführlich geschildert worden, und diesem anatomischen Bilde gleichen im Allgemeinen auch die Veränderungen des menschlichen Darms. Von den Autoren, die sich mit der Darstellung dieser Verhältnisse befasst haben, mögen besonders Councilman und Lafleur[1]) erwähnt werden. Ihre anatomischen Beobachtungen am Menschen gleichen im Allgemeinen meinen Befunden über die Amöben-Enteritis bei Katzen. In einigen Punkten treten aber doch gewisse Differenzen hervor, die aber vielleicht mehr in der Deutung der mikroskopischen Bilder als in wirklichen Verschiedenheiten der thatsächlichen Vorgänge begründet sein mögen. So meinen die Autoren, dass der Ausgangspunkt der Darmveränderungen nicht in der Mucosa, sondern in der Submucosa zu suchen ist, und dass auch den Lymphfollikeln keine wesentliche Bedeutung zukommt. Ich habe aber schon früher ganz ausdrücklich betont, dass auch im Katzendarm nicht immer die Lymphfollikel erkranken und dass oft auch von der Mucosa aus in nächster Nähe völlig intacter Lymphknötchen die Gewebszerstörung in die Tiefe dringt. Vor Allem habe ich aber darauf hingewiesen, dass ein merklicher Unterschied besteht, ob die Amöben in einen bis dahin gesunden Darm eindringen oder ob die Invasion in einen bereits in anderer Weise erkrankten Darm erfolgt. Im letzteren Falle setzt die erkrankte Mucosa den Protozoen anscheinend nicht so grossen Widerstand entgegen, die Amöben häufen sich daher in den Lieberkühn'schen Drüsen nicht so

1) Councilman und Lafleur, Amoebic dysentery. The Johns Hopkins Hospital Reports. 1891.

Digitized by Google

sehr an, dringen vielmehr leicht in das Bindegewebe vor und durchbrechen auch bald die Muscularis mucosae, um sich in der Submucosa anzusiedeln. Es sind also nicht immer dieselben Vorgänge, die hier sich abspielen, je nach Art des Infectes und nach dem Zustande des Darms machen sich gewisse Verschiedenheiten im anatomischen Bilde bemerkbar, im Grossen und Ganzen handelt es sich aber beim Menschen wie beim Versuchsthier um denselben anatomischen Process.

Selbstverständlich können aber nur die reinen Formen der menschlichen Amöben-Enteritis mit den Veränderungen am Katzendarm in Vergleich gestellt werden, und solche Fälle gehören — in Deutschland jedenfalls — zu den Seltenheiten. Auch die neuerdings von Meyer[1]) beschriebenen Fälle stammen aus dem Ausland. Meist handelt es sich hier um langdauernde Erkrankungen bezw. um Recidive einer im Ausland durchgemachten Erkrankung und fast immer werden neben der Amöben-Enteritis andere Darmveränderungen gefunden. Allerdings sind auch einige einheimische Fälle bekannt geworden und R. Jürgens[2]) hat über die anatomischen Veränderungen der reinen Amöben-Enteritis schon 1896 interessante Mittheilungen gemacht. Gestalt und Ausdehnung der Geschwüre gleichen ganz den Veränderungen im Katzendarm und nicht allein der Darm, auch die in markige Tumoren umgewandelten Mesenterialdrüsen zeigten eine ausserordentlich starke Amöben-Invasion. Neuerdings hat Albu[3]) den wenigen Fällen eine neue Beobachtung angereiht, wo auch der Sectionsbefund die typischen Veränderungen der ulcerösen Enteritis zeigte.

Wesentlich anders als diese Beschreibung der reinen Amöben-Enteritis lauten nun die Berichte aus China, Egypten und den Tropen über die Darmveränderungen Ruhrkranker mit amöbenhaltigen Stühlen. Ganz allgemein treten in diesen anatomischen Schilderungen neben dem für die Amöben-Enteritis charakteristischen Bilde solche Veränderungen hervor, wie sie bei der Diphtherie des Darms gefunden werden. So berichtet Hassler[4]) über die chinesische Ruhr und Kartulis[5]) über die Amöben-Ruhr in Egypten. Seiner neuesten Abhandlung giebt dieser Autor eine Abbildung bei, die eine beginnende Amöben-Enteritis darstellen soll, die aber ohne Zweifel nebenbei auch deutliche Zeichen der Darmdiphtherie zeigt, wie sie bei der epidemischen Ruhr ganz allgemein ausgeprägt ist. Auch betont der Autor ausdrücklich, dass die Veränderungen der Dickdarmschleimhaut bei der Amöben-Enteritis in ihrem Anfangsstadium ganz denen der epidemischen Ruhr gleichen. Nach seiner Auffassung wären die anatomischen Verhältnisse also gar nicht so scharf zu trennen, und

---

1) Meyer, Ueber chronische Dysenterie und ihre Behandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 33.

2) R. Jürgens, Demonstration eines Präparates von Amöben-Enteritis mit Perityphlitis ulcerosa. Deutsche Ges. f. Chir. 1896.

3) Albu, Zur Kenntniss der sporadischen einheimischen Dysenterie. Zeitschr. f. klin. Med. 1905. H. 5 u. 6.

4) Hassler, Deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 2—3.

5) a. a. O.

Digitized by Google

sicherlich stehen seine Angaben wie die der meisten anderen Autoren in einem Widerspruch zu der hier gegebenen Auffassung. Aber dieser Widerspruch ist nur scheinbar, und er fällt sofort, wenn man bei der Beurtheilung dieses ganzen Krankheitsgebietes berücksichtigt, dass die Amöben-Infection als primäre Krankheit bestehen kann, dass sie andererseits aber auch in einen bereits erkrankten Darm eintreten kann und gleichsam als Complication aufzufassen ist. Die reinen Formen der Amöben-Enteritis gleichen im Allgemeinen ganz den experimentell bei Katzen erzeugten Veränderungen, während die zweite Kategorie selbstverständlich je nach dem Zustande des bereits veränderten Darms wesentlich von dem Bilde der reinen ulcerösen Enteritis abweichen kann.

Aber gerade die Seltenheit dieser reinen ulcerösen Amöben-Enteritis und die Häufigkeit der Complication anderer Darmaffectionen mit dieser Protozoeninvasion ist anscheinend der Grund dafür, dass dieser an und für sich so eindeutige anatomische Befund so oft verkannt und dem erhobenen Parasitennachweise zu Liebe so oft falsch gedeutet wurde. Der oben mitgetheilte obducirte Fall bietet ein Beispiel dafür, in welch ausgedehnter Weise diphtherische Veränderungen mit ulcerösen Processen der Amöben-Enteritis complicirt sein können, und wie doch eine genaue anatomische Untersuchung der ätiologischen Eigenart des Falles gerecht wird. Weitere anatomische Untersuchungen auf diesem Gebiete sind sicherlich wünschenswerth und werden wesentlich zur Klärung der tropischen Ruhr beitragen. Eine unbefangene anatomische Betrachtung wird zu unterscheiden haben, welche Beziehungen zwischen der epidemischen bacillären Ruhr und der Amöben-Enteritis bestehen. Schon jetzt kann es nach vereinzelten anatomischen Berichten aus China nicht mehr zweifelhaft sein, dass auch die chinesische Ruhr unserer Dysenterie im allgemeinen gleicht, und sich vielleicht nur manchmal secundär mit der Amöben-Enteritis complicirt.

Vielleicht stellt die Amöben-Enteritis überhaupt eine Erkrankung dar, die nur höchst selten wirklich primär auftritt, in der Regel dagegen nur erst entsteht, nachdem andere Schädlichkeiten den menschlichen Darm für die Amöbeninvasion empfänglich gemacht haben. Für die Entscheidung all dieser Fragen würden genaue anatomische Untersuchungen von grossem Werthe sein.

Selbstverständlich werden die anatomischen Bilder der reinen Amöben-Enteritis des Menschen nicht in allen Puncten mit den Veränderungen des Katzendarms genau übereinstimmen. Schon der Umstand, dass die Beobachtung der experimentellen Erkrankung nur auf kurze Zeit beschränkt ist, die Enteritis beim Menschen sich aber über Monate und Jahre hinzieht, kann bedeutende Differenzen im anatomischen Befunde bedingen. Denn beim Versuchsthier kommen meist ganz frische Veränderungen, beim Menschen aber viel ältere Processe zur Untersuchung. Und es liegt auf der Hand, dass hier gewisse Differenzen hervortreten müssen. Vor allem habe ich schon früher darauf aufmerksam gemacht, dass infolge derartiger schwerer, in der Tiefe sich ausbreitender Processe, wie sie die Amöben-Enteritis verursacht, mit der Zeit auch Erkrankungen höher gelegener Abschnitte des Darms auftreten müssen,

Digitized by Google

und dass es hierbei gelegentlich zu ausgedehnten Mortificationen und Zersetzungen, also zu partiell gangränösen Processen kommen kann. Aber die Entwickelung derartiger Complicationen unterscheidet sich wesentlich von der primären Gangrän eigentlich diphtherischer Processe. In dieser Weise können aber bei der Amöben-Enteritis Veränderungen auftreten, die wegen der eigenthümlichen Geschwürsbildung leicht zu falschen Deutungen Anlass geben, während die primären Formen der ulcerösen Amöben-Enteritis sehr leicht von allen übrigen Ulcerationen des Darms unterschieden werden können.

Nicht minder wichtige Anhaltspuncte für die Beurtheilung der Dysenterie und insbesondere ihrer Beziehungen zu verwandten oder ähnlichen Zuständen giebt uns die klinische Beobachtung. Bei der Schilderung der oben mitgetheilten Fälle habe ich bereits darauf aufmerksam gemacht, dass insbesondere die Amöben-Enteritis in ihren ganzen klinischen Erscheinungen sich von dem chronischen Stadium der epidemischen Dysenterie scharf unterscheidet, und in Ansehung der pathologisch-anatomisch so verschiedenartigen Processe kann dies nicht wunderbar erscheinen. Selbstverständlich ist es nicht möglich, im Beginn einer mit ruhrartigen Erscheinungen einsetzenden Erkrankung eine sichere Diagnose zu stellen, ebenso wenig wie sich vorher sagen lässt, ob in einem gegebenen Falle die Ruhr im ersten, sogenannten katarrhalischen Stadium zum Stilltand kommt, oder ob sich das schwere Krankheitsbild anschliesst, was den diphtherisch-gangränösen Darmveränderungen entspricht. Auch der pathologische Anatom kann ja nicht entscheiden, was aus einem Katarrh des Dickdarms eventuell geworden wäre, nur soviel steht fest, dass die entzündliche Schwellung sich völlig zurückbilden kann, und dass sie andererseits auch das Vorstadium eines diphtherischen und gangränösen Processes sein kann. Ganz diesem anatomischen Geschehen entsprechend kann die Ruhr klinisch in allen Nüancirungen vom leichtesten Dickdarmkatarrh bis zur schwersten Dysenterie erscheinen, und es leuchtet ohne weiteres ein, dass die leichtesten Formen der Ruhr sich klinisch überhaupt nicht von anderen, ätiologisch anders begründeten Darmkatarrhen zu unterscheiden brauchen, immer aber stellt sich die Ruhr als eine acute und als eine acut verlaufende Infectionskrankheit dar. Schon nach wenigen Tagen können die Schmerzen bei der Stuhlentleerung nachlassen, die Stühle selbst werden wieder kotig, und damit kann die Genesung eintreten. In anderen Fällen dauern die kolikartigen Schmerzen 1—2 Wochen, die Stuhlentleerungen erfolgen in kurzen, manchmal nur wenige Minuten dauernden Zwischenräumen und die Kranken werden dauernd von heftigem Tenesmus gequält. Aber auch in diesen Fällen ändert sich das Krankheitsbild bald, die Zahl der Stühle vermindert sich, der Schleim- und Blutgehalt nimmt ab, manchmal kann zwar ganz in der Form des Recidivs eine Verschlimmerung eintreten, in der Regel folgt aber im Verlaufe von einigen Wochen völlige Genesung. In manchen Fällen zieht sich allerdings die Reconvalescenz über längere Zeit hin, und bei einigen Patienten tritt überhaupt ein völlig normaler Zustand nicht wieder ein. Es sind dies die Fälle, in denen nach überstandener Ruhr chronische Störungen des Stuhlganges zurückbleiben.

Digitized by Google

Angesichts der schweren anatomischen Läsionen des Darms in tödtlich verlaufenden Fällen, insbesondere der fast vollständigen Gangrän der Dickdarmschleimhaut, drängt sich von selbst die Frage auf, wie denn überhaupt in solchen Fällen eine Heilung noch möglich ist. Eine entzündete Schleimhaut ist einer Rückbildung und damit einer völligen Heilung fähig, diphtherische und gangränöse Stellen aber nicht. Sie werden abgestossen und es entstehen Schleimhautdefecte, welche vernarben können und eventuell schrumpfen. Auch hier kommt es also zu einer Heilung in klinischem Sinne, aber es liegt auf der Hand, dass in solchen Fällen der Darm nicht immer wieder völlig functionsfähig wird, und dass die zur Heilung führenden Processe eventuell schwere Schädigungen der Darmthätigkeit bedingen können. Mit anderen Worten, die chronischen Beschwerden, welche in vereinzelten Fällen nach überstandener Ruhr zurückbleiben, insbesondere also die unregelmässige Stuhlentleerung und vor allem die Erscheinungen der Darmstenose, finden ihre ausreichende Erklärung in anatomischen Vorgängen, die der diphtherisch-gangränöse Process bei der epidemischen Ruhr im Gefolge hat. Nicht die Ruhrerkrankung selbst ist chronisch geworden, aber es hat sich infolge der anatomischen Heilungsvorgänge ein Zustand herausgebildet, der zu chronischen Darmstörungen und Beschwerden Anlass giebt.

Diese schweren Fälle mit verzögerter Reconvalescenz oder mit dauernden Beschwerden nach Ablauf der Ruhr gehören indessen zu den Ausnahmen. In den leichteren Fällen z. B. der Döberitzer Ruhr schwanden die acuten Symptome bereits im Laufe der ersten Woche, um in der zweiten Woche einer raschen dauernden Genesung Platz zu machen. In den mittelschweren Fällen erstreckten sich die Darmerscheinungen bis gegen die Mitte oder das Ende der 2. Woche. Der Ernährungszustand litt sehr beträchtlich, und die Genesung trat langsamer ein. In den schwersten Fällen war die Genesung noch mehr verzögert.

Ich habe die Krankengeschichten der Döberitzer Ruhrepidemie noch einmal zwecks Feststellung der Erkrankungsdauer durchgesehen und kann folgendes daraus berichten: In der Regel blieben auch in den leichtesten Fällen die Ruhrkranken solange in Beobachung, bis nach Ablauf jeder Krankheitserscheinung der Stuhlgang wieder völlig normale Consistenz und Beschaffenheit angenommen hatte, und bis dieser normale Zustand nach einer gewissen Zeit — gewöhnlich 1 Woche — voraussichtlich als dauernd betrachtet werden konnte. Hierin liegt es begründet, dass auch in leichten Fällen die Beobachtungsdauer sich gewöhnlich über 4 Wochen erstreckte. Von 238 im Garnisonlazareth I Berlin behandelten Ruhrkranken wurde die Mehrzahl, nämlich 186 in der 4.—6. Woche zur Truppe als dienstfähig entlassen. Von den übrigen 52 wurden in den nächsten Wochen 34 ebenfalls als gesund entlassen, 18 Ruhrkranke blieben aber über 2 Monate in der Lazarethbehandlung. Aber in all diesen Fällen handelte es sich nicht um chronische Ruhr, vielmehr war der lange Lazarethaufenthalt in 12 Fällen durch Complicationen und Nachkrankheiten und nur in 5 Fällen durch chronische Darmstörungen bedingt. Die betreffenden Krankengeschichten mögen hier in aller Kürze folgen.

Digitized by Google

Fall 1. Patient erkrankt am 12. 8. mit den typischen Symptomen der Ruhr. Fieber in der ersten Woche bis 38,0°. Die heftigen Diarrhoen (20 blutig schleimige Stühle in 24 Stunden) lassen erst in der 4. Woche nach, der Blutgehalt vermindert sich, vom 26. Krankheitstage nehmen die Entleerungen wieder kothigen Charakter an und einige Tage später sind nur noch 1—3 tägliche Entleerungen in der Krankengeschichte verzeichnet. Am 42. Krankheitstag ist der Stuhl geformt, und die Erkrankung anscheinend abgelaufen, insbesondere da auch der allmähliche Uebergang zur früheren Lebensweise keine Störung verursacht. In den nächsten Wochen erfolgten aber die Darmentleerungen sehr unregelmässig, bald nur 1mal am Tage, bald 3 und 4mal, und fast immer zeigte der Stuhl dünnbreiige Consistenz, manchmal untermischt mit einigen Schleimflocken. Der Allgemeinzustand bessert sich aber bald, und ausser dieser Unregelmässigkeit des Stuhlgangs stellen sich keine Beschwerden ein. Patient wird deshalb am 87. Krankheitstage aus der Behandlung entlassen.

Fall 2. Das acute Stadium der Erkrankung unterscheidet sich von dem vorigen Fall nur durch eine etwas längere Fieber-Periode und den noch mehr verzögerten Eintritt der Reconvalescenz. In den ersten Monaten nach Ablauf des acuten Stadiums treten dieselben Störungen der Darmentleerung auf wie in Fall 1. Aus der Beobachtung nach 4 Monaten entlassen.

Fall 3. Die Erkrankung hat im ganzen einen schwereren Charakter als in den vorigen Fällen. Die Temperatur, welche anfangs 39,0° erreicht, bleibt 3 Wochen febril, und auch in den nächsten Wochen treten noch subfebrile Temperaturen auf. Auch die Darmerscheinungen sind sehr intensiv, 30—40 Entleerungen während der Nacht wurden öfters beobachtet. Schon in der 3. Woche werden die Stühle aber kothig und erfolgen nur 1—2mal in 24 Stunden. In den nächsten Wochen treten wieder dünne Stuhlentleerungen auf, von Ende des 2. Monats an ist der Stuhl dagegen angehalten, nur jeden 2. Tag erfolgt eine Entleerung, die indessen nie geformt, immer von breiiger Consistenz ist. Auch nach 5 Monaten noch keine Heilung.

Fall 4. Die Erkrankung zeichnet sich ebenfalls durch eine fast 3wöchige Dauer des Fiebers (37,0—38,8°) von den meisten anderen Fällen aus. Die acuten Erscheinungen lassen in der 3. Woche erheblich nach, der Stuhl nimmt dann aber insofern eine eigenthümliche Beschaffenheit an, als den kothigen und manchmal sogar gut geformten Entleerungen rein eitrige Massen folgen. Der Allgemeinzustand hebt sich aber trotzdem bald, auch diese eitrigen Entleerungen werden geringer, der Stuhlgang wird aber sehr unregelmässig und bleibt vorwiegend von dünner Beschaffenheit. Entlassung nach fast 6 Monaten ungeheilt.

Fall 5. Mittelschwere Erkrankung mit hohen Temperaturen in den ersten Tagen. Bald Nachlass der acuten Erscheinungen und am 21. Tage bereits geformter Stuhl. Indessen treten auch hier keine normalen Verhältnisse ein, der Stuhl bleibt zwar vorwiegend geformt und ist manchmal mehrere Tage angehalten, von Zeit zu Zeit finden sich aber deutliche Schleimmengen im Stuhl, die den kothigen Entleerungen meist nachfolgen. Auch hier nach 5 Monaten noch keine Heilung.

Der acute Charakter der Dysenterie tritt auch in diesen 5 Fällen hervor, und so ist es bei allen Ruhrerkrankungen. Auch in den wenigen Fällen, wo sich im weiteren Verlaufe hartnäckige chronische und manchmal dauernde Beschwerden einstellen, läuft die Ruhr als solche acut ab. Die chronischen Erscheinungen sind aber, wie auch aus den kurz skizzirten Krankengeschichten hervorgeht, nicht immer gleicher Art, und wohl nie ähneln sie den während des acuten Stadiums der Ruhr beobachteten Symptomen, immer aber sind sie charakterisirt als Störungen, wie sie durch Veränderungen des diphtherisch erkrankten Dickdarms auftreten können, und wie sie im Verlaufe der Heilung schwerer Gewebsläsionen bei der epidemischen Ruhr auftreten müssen.

Digitized by Google

Diese scharfe Umgrenzung des klinischen Bildes der Ruhr, vor allem die Abhängigkeit ihrer Symptome von den jeweiligen anatomischen Verhältnissen des erkrankten Darms geben dem Arzte in jedem einzelnen Falle sichere Anhaltspunkte, und überall, wo die klinischen Symptome auf andere pathologische Vorgänge hinweisen, wo die Darmstörungen sich also erst durch die geschilderten dysenterischen Veränderungen, seien sie nun frischer oder regressiver Natur, erklären lassen, müssen die diagnostischen Erwägungen auf ein ganz anderes Gebiet führen.

In der That bieten nun auch die Schilderungen der ägyptischen Ruhr und die Berichte über Ruhrerkrankungen in China und in den Tropen soviel Eigenthümlichkeiten gegenüber dem Krankheitsbilde unserer heimischen Dysenterie, dass diese klinischen Differenzen die Annahme zweier verschiedener Krankheitsprocesse völlig berechtigt erscheinen lassen. Dieser Standpunkt ist auch von allen Aerzten, die unsere epidemische Ruhr und die Tropenruhr kennen gelernt haben, immer vertreten worden, nur eine exacte Classificirung und eine scharfe Trennung der verschiedenen Formen wollte nicht gelingen. Erst die ätiologische Forschung brachte neue wichtige Gesichtspunkte, leider wurden aber die Parasitenbefunde wie bei anderen Infectionskrankheiten so auch bei den ruhrartigen Erkrankungen nicht gleich richtig eingeschätzt. Nach den vorliegenden Parasitenbefunden glaubte man die Ruhrerkrankungen streng trennen und umgrenzen zu können, und durch diese Ueberschätzung des Parasitenbefundes gerieth die klinisch-anatomisch-pathologische Seite der Ruhrerkrankungen etwas in den Hintergrund. Und diese Vernachlässigung der klinischen Seite hat sich gerächt.

In den Abhandlungen und Monographien über die Ruhr werden die Amöben-Enteritis und die epidemische Ruhr meist nebeneinander abgehandelt, aber eine exacte Umgrenzung und strenge Trennung dieser beiden ätiologisch, anatomisch und klinisch durchaus verschiedenen Krankheitsprocesse ist meist nicht zu erkennen. Das einzige, was übereinstimmend von allen Autoren als charakteristisch für die Amöben-Enteritis hervorgehoben wird, ist die Neigung zu chronischem Verlauf, dass aber der Unterschied beider Erkrankungen in der Eigenart der beiden Infecte und in den hierdurch bedingten ganz differenten Gewebsveränderungen bedingt wird, tritt meist nicht deutlich hervor. Schon die wechselnde Bezeichnung der Amöbenerkrankung bald als Dysenterie, bald als Amöben-Enteritis beweist, dass noch immer keine einheitlichen Anschauungen über diesen Krankheitsprocess bestehen.

Die Dysenterie ist eine Diphtherie des Darmes. Immer spielen sich im Darm der an epidemischer Ruhr Erkrankten diphtherische Processe ab, und eben wegen dieser Eigenart der anatomischen Gewebsläsionen wird die epidemische Ruhr Dysenterie genannt. Niemals zeigt aber die durch Amöben hervorgerufene Darmerkrankung ähnliche anatomische Veränderungen, wie die Dysenterie. Wie oben bereits ausführlich mitgetheilt ist, handelt es sich um eine ganz eigenartige Enteritis mit folliculären Abscessen und folliculären Geschwüren, wie sie anders niemals und am allerwenigsten bei der Diphtherie des Darms beobachtet wird. Allerdings

Digitized by Google

können im Gefolge der Amöben-Enteritis — worauf ich bereits oben hingewiesen habe — secundäre Darmveränderungen hinzutreten, und zwar auch diphtherischer Natur, aber die Entwickelung solcher Vorgänge unterscheidet sich doch von der primären Diphtherie des Darms. Zudem darf nicht vergessen werden, dass auch im Gefolge eines Typhus, einer Tuberculose, einer Cholera und mancher anderen Infectionskrankheiten sich eine Darmdiphtherie entwickeln kann, und doch bezeichnet man eine solche Diphtherie nicht als Dysenterie. Ebenso ungerechtfertigt ist es demnach, eine ulceröse Enteritis mit secundären diphtherischen Veränderungen als Dysenterie zu bezeichnen. Die eigentliche Amöbenerkrankung bleibt eine Enteritis, auch wenn sich secundäre Veränderungen — und mögen sie diphtherischer Natur sein! — hinzugesellen.

Gerade weil die einzelnen Krankheitsbilder manchmal nicht ganz rein zum Ausdruck kommen, so müssen die Begriffe der Dysenterie und der ulcerösen Enteritis streng auseinandergehalten werden. Gerade diese Trennung der beiden Krankheitsprocesse ermöglicht manchmal erst die richtige Auffassung gewisser Krankheitsbilder. So war es in dem oben beschriebenen Fall eines in China erkrankten und jetzt von Neuem seit Jahr und Tag an blutigen Diarrhoen leidenden Patienten, und so ist es bei der Beurtheilung vieler ähnlichen Erkrankungen. Leider ist dies aber nicht immer geschehen, und durch die nach rein bakteriologischen Gesichtspunkten vorgenommene Trennung ruhrartiger Erkrankungen in Bacillen- und Amöben-Ruhr ist die Beurtheilung vieler in der Literatur niedergelegten Mittheilungen über die Amöben-Enteritis ausserordentlich erschwert worden, was um so auffallender erscheinen muss, als doch die Dysenterie und die ulceröse Amöben-Enteritis in ihren reinen Formen zwei von Grund aus verschiedene Krankheitsprocesse darstellen. Insbesondere hat zu dieser Begriffsverwirrung durch eine einseitige bakteriologische Auffassung der Umstand beigetragen, dass viele aus Ostasien heimkehrende Chinakrieger, welche auf dem Kriegsschauplatz von der epidemischen Ruhr befallen wurden, bei ihrer Ankunft in der Heimath die typischen Erscheinungen der Amöben-Enteritis darboten. Hier musste die bakteriologische Untersuchung versagen. Denn es lagen zwei Infecte vor, ein abgelaufener und ein frischer, beide waren aber durch ätiologische Methoden noch nachweisbar. Eine Entscheidung konnte demnach nur durch klinisch-pathologische Erwägungen herbeigeführt werden.

Aus den vielen Beobachtungen möchte ich ein Beispiel anführen. Der Kanonier B. erkrankte am 25. Juni 1901 mit kolikartigen Leibschmerzen, heftigen, 15—20mal am Tage erfolgenden blutig-schleimigen Durchfällen und quälendem Tenesmus. Er wurde sofort dem Lazareth in Tientsin überwiesen, woselbst er zwei Wochen lang schwer krank lag. Mit Beginn der 3. Woche Nachlass der Erscheinungen und Ende der nächsten Woche völlige Genesung, so dass er am 22. 7. 01 zur Truppe geschickt werden konnte. Am 27. 7. trat er die Heimreise an, kurz vor der Ankunft in Bremerhaven, am 31. 9. 01, also $^1/_4$ Jahr nach seiner Ruhrerkrankung, stellten sich von neuem heftige Durchfälle ohne Fieber und ohne besonderes Krankheitsgefühl ein. Die Stühle erfolgten 12—15mal, enthielten Blut und viel Schleim. Die mikroskopische Untersuchung ergab Anfang October die Anwesenheit zahlreicher Amöben, dagegen das Fehlen von Kruse'schen Bacillen. Die Diagnose wurde auf Amöben-Ruhr gestellt.

Digitized by Google

Wenn aber zugleich die zweite Erkrankung als ein Recidiv der ersten in China durchgemachten Attacke aufgefasst wurde, so lag dafür kein hinreichender Grund vor. Und weil überhaupt das klinisch-pathologische Syndrom bei der Beurtheilung dieser Fälle völlig in den Hintergrund trat, so konnte es geschehen, dass angesichts der vielen aus Ostasien kommenden Fälle von Amöben-Enteritis die chinesische Ruhr überhaupt als Amöben-Erkrankung aufgefasst wurde. Wie oben angedeutet, gab diese Beurtheilung auch der in China abgelaufenen Fälle nach dem hier erhobenen Parasitenbefund zu einer gewissen Willkür in der Auffassung der vorliegenden Verhältnisse Anlass. Und im Verlauf der weiteren Untersuchungen konnten dann auch diagnostische Schwierigkeiten und Widersprüche nicht ausbleiben. Schon bald stellte sich heraus, dass auch ostasiatische Ruhrkranke ein hohes Agglutinationsvermögen für Kruse'sche Ruhrbacillen in ihrem Blutserum zeigten.

Pfuhl[1]) theilt 10 derartige Fälle mit, und von anderer Seite sind diese Befunde oft bestätigt worden. Schon hierdurch wurde die frühere Auffassung wankend, und man neigte wieder der Ansicht zu, dass auch in China die epidemische Bacillenruhr, vielleicht aber auch eine Mischform vorliege, und manche Autoren glaubten sich sogar berechtigt, die Amöben nur als eine eigenartige Begleiterscheinung der epidemischen Ruhr oder selbst als ganz harmlose Schmarotzer aufzufassen.

Seit diesen ersten Untersuchungen über die aus Ostasien heimkehrenden ruhrkranken Chinakrieger hat sich nun eine einheitliche, wissenschaftlich begründete Auffassung der chinesischen Ruhr immer noch nicht herausgebildet, im Gegentheil, die Vorstellungen über diese Erkrankungen schwanken hin und her, noch völlig beeinflusst von jeder neuen bakteriologischen Mittheilung, wodurch die Autoren die Entscheidung in ihrem Sinne herbeizuführen suchen.

Eine einwandsfreie Beurtheilung ist indessen schon heute möglich, wenn nur neben den ätiologischen Beobachtungen zugleich auch die klinisch-pathologischen Eigenthümlichkeiten der betreffenden Erkrankungen Berücksichtigung finden. Denn der ätiologische Befund hat aus oben ausführlich mitgetheilten Gründen nur dann maassgebende Bedeutung, wenn der Parasit auch thatsächlich eine Erkrankung ausgelöst hat. Diese Entscheidung liegt aber in der Beurtheilung des klinisch-pathologischen Syndroms und der anatomischen Gewebsläsionen, wodurch eben die beiden in ihren Erscheinungen und besonders in ihrem Verlauf so verschiedenen Krankheitsbilder bedingt werden. Die Erkrankungen der Döberitzer und aller anderen bei uns beobachteten Ruhrepidemien gleichen sich in ihren klinischen Erscheinungen, wie ich oben ausführlich erörtert habe, vollkommen, und nur durch die Intensität einzelner und durch die Variation verschiedener Symptome wird die wechselnde Erscheinung desselben Krankheitsbildes hervorgerufen. Ueberall tritt aber der acute Charakter der Erkrankung hervor, und immer deuten in den seltenen Fällen, wo keine glatte, dauernde Heilung erfolgt, die

1) Veröffentlichungen auf dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens. Heft 20. Seite 71.

Digitized by Google

chronischen Störungen auf die charakteristischen Zustände hin, die sich im Gefolge diphtherischer und gangränöser Processe herauszubilden pflegen.

Ein ganz anderes Gepräge bieten die schleichenden in China oder auf der Heimreise entstandenen sich bis zur Rückkehr in die Heimat hinziehenden Ruhrerkrankungen dar. Ein Blick auf die Tabellen in den betreffenden Veröffentlichungen über die Ruhr genügt für die Feststellung eines wesentlichen Unterschiedes dieser Erkrankungen von unserer epidemischen Ruhr. Hier Erkrankungen von einigen Tagen oder wenigen Wochen, dort ein ausgesprochen chronisches Leiden, das sich in unveränderter Intensität und unter den gleichen Erscheinungen eventuell über viele Monate hinzieht. Allerdings auch an die epidemische Ruhr kann sich ein langes Siechthum anschliessen, aber immer, wenn die Erkrankung nicht in kurzer Zeit völlig ausheilt, ändern sich bei der epidemischen Ruhr nach Ablauf der ersten Wochen die Krankheitserscheinungen in der Art, dass jetzt nicht mehr die Symptome der Ruhr das klinische Bild beherrschen, sondern statt dessen Darmstörungen auftreten, die nicht zum Bilde der eigentlichen Ruhr gehören, sondern überall dort entstehen, wo Atrophie der Dickdarmschleimhaut und stenosirende Verengerung des Darmlumens vorliegen.

Ganz anders aber war das Bild der aus China heimkehrenden Kranken. Seit Monaten bestanden schleimig blutige Durchfälle, und auch im weiteren Verlauf zeigte sich in vielen Fällen nicht die geringste Neigung zur Besserung oder auch nur zu einer Aenderung des Zustandes, sodass manche Patienten ein volles Jahr und länger unter diesen Symptomen litten. Diese Beobachtungen erleiden auch dadurch keine Einschränkung, dass manchmal auch bei den Chinakriegern in kurzer Zeit Heilung eintrat, wesentlich ist es eben, dass bei den meisten blutige Durchfälle über Monate hin bestehen blieben, was bei den Kranken unserer Epidemien nie beobachtet wurde, sodass hierin ein scharfer Unterschied beider Erkrankungsformen erblickt werden muss.

Nicht selten treten im Verlaufe der Erkrankung auch langdauernde Remissionen auf, die mit acut einsetzenden Verschlimmerungen abwechseln. Und gerade diese Recidive stellen eine weitere auffallende Erscheinung der aus China kommenden Kranken dar. Ganz regelmässig findet sich in den Anamnesen die Angabe, dass die erste Attaque der Krankheit nur eine Woche gedauert habe, dass dann aber einige Tage oder seltener mehrere Wochen später gewöhnlich im Anschluss an Aenderung der Diät oder der ganzen Lebensführung ein Wiederaufflackern des alten Leidens einsetzte, manchmal in intensiverer Weise wie vorher. Auf diese eigenthümlich kurze Dauer der ersten Attaque komme ich später zurück, ich will aber gleich betonen, dass auch im weiteren chronischen Verlaufe der Erkrankungen oft Recidive auftraten. Auch nach Landung der Truppen in Bremerhaven konnte diese Beobachtung bestätigt werden.

So erkrankte z. B. der Unterofficier P. Anfang September 1900 mit blutigschleimigen Durchfällen, sodass er 14 Tage im Lazareth in Tientsin liegen musste.

Digitized by Google

Nach seiner Entlassung aus dem Lazareth erkrankte er bald von Neuem, wenn auch nicht mit so intensiven Symptomen, und erst im Januar des Jahres 1901 sollen die Beschwerden dann allmählig ganz nachgelassen haben. Im folgenden Sommer traten indessen wieder kurz dauernde Diarrhoen auf und am 18. 8. 1901 ein heftiger Ruhranfall, der mehrere Wochen dauerte, dann folgte wiederum eine lange Remission bis zum Tage nach der Landung in Bremerhaven, wo am 7. 10. 1901 unter den gleichen Erscheinungen wie früher ein heftiger Rückfall eintrat.

Diese eigenthümliche Neigung zu plötzlich einsetzenden Verschlimmerungen und zu ausgesprochenen Recidiven bildet eine charakteristische Erscheinung im klinischen Bilde der aus China kommenden Kranken, und sie gehört nicht zum Bilde unserer epidemischen Ruhr. Allerdings werden auch hier Rückfälle beobachtet, aber sie sind viel seltener und verlaufen in ganz anderer Weise. In den 369 Fällen der Döberitzer Epidemie konnten nur 12 mal rückfällige Erkrankungen beobachtet werden, und die meisten waren ganz leichter Art von kaum einer Woche Dauer. Nur in 2 Fällen erfolgte nach Ablauf eines leichten Ruhranfalles in der dritten Woche ein heftiger Rückfall, von denen der eine tödtlich endigte. Bei der Section zeigte der Dickdarm in ganzer Ausdehnung die typischen diphtherischen Veränderungen, und man muss wohl annehmen, dass es während der ersten Attaque nur zum katarrhalischen Stadium, nicht aber zur Diphtherie des Darms gekommen ist. Ob man nun in den übrigen leichten Fällen die recidivirenden Erscheinungen als ein Wiederaufflackern der ersten Erkrankung oder als einen neuen Process nach Abheilung der zuerst entstandenen Gewebsläsionen auffassen will, bleibt ganz gleichgiltig, denn die Möglichkeit beider Vorgänge liegt in der anatomischen Eigenart solcher Processe begründet. Als bedeutsam möchte ich dagegen hervorheben, dass die Recidive zeitlich der ersten Erkrankung sehr bald folgen, und dass solche Recidive oder Nachschübe sich niemals so lange hinziehen oder sich so oft wiederholen, dass es zu einer chronischen Ruhrerkrankung kommt.

Hierin liegt aber gerade das Charakteristische der Ruhr vieler aus Ostasien heimkehrenden Patienten. Ihre Erkrankung macht nicht den Eindruck einer acuten Infectionskrankheit, sondern eines hartnäckigen, manchmal von Anfang an chronisch verlaufenden Leidens. Mit dem ersten Nachlass der Erscheinungen tritt der Kranke also nicht immer in die Reconvalescenz ein, sondern in ein symptomloses Stadium seines über kurz oder lang wieder exacerbirenden Leidens. Wochen und Monate kann der Kranke frei sein von jeglichen Beschwerden, und doch können nach so langer Zeit von neuem in acuter Weise wieder blutige Diarrhoen und die ganzen Symptome des alten Leidens in Erscheinung treten. Dieser chronische, stets recidivirende Charakter der Erkrankung giebt den untrüglichen Beweis, dass hier keine rein diphtherischen Veränderungen vorliegen können, wie bei der epidemischen Ruhr, sondern dass auch der anatomische Process ganz anderer Natur sein muss. Und damit weisen unsere klinischen Beobachtungen auf eine ganz andere, auch anatomisch scharf gezeichnete Krankheitsform hin, eben auf die

Digitized by Google

ulceröse Enteritis, deren Ursache in der Entamoeba histolytica zu suchen ist, und die in fast allen aus China kommenden Krankheitsfällen auch thatsächlich nachgewiesen werden konnte. In Ansehung der ätiologischen Besonderheit dieser Erkrankungen, der anatomischen Eigenart und des charakteristischen klinisch pathologischen Syndroms kann es nicht zweifelhaft sein, dass hier die durch Amöben verursachte, chronisch verlaufende ulceröse Enteritis und nicht unsere epidemische Ruhr vorliegt. Und damit wäre der erste sichere Anhaltspunkt gewonnen für die Beurtheilung der chinesischen Ruhr und ihrer Beziehungen zu anderen Erkrankungen.

Die weitere Frage ist nun, wie verhalten sich diese bei uns beobachteten Fälle zu den übrigen in China abgelaufenen Ruhrerkrankungen. Denn dass die Diagnose „Amöben-Enteritis" nicht ohne weiteres verallgemeinert werden darf und sich nur auf die von uns beobachteten Zustände beziehen kann, braucht wohl nicht besonders erörtert zu werden.

Die ersten Mittheilungen über die in China herrschende Ruhr aus dem Jahre 1902 stützen sich auf ein Material von 862 Fällen. Bei der Durchsicht dieser Berichte und insbesondere einzelner Krankengeschichten fällt sofort die grosse Differenz auf, die unverkennbar zwischen den in China abgelaufenen und den sich während der ganzen Seereise bis zur Ankunft in Bremerhaven hinschleppenden und dann von uns beobachteten Fällen besteht. Die durchschnittliche Krankheisdauer betrug in Paoting-fu 26, in Peking 30 Tage, und Recidive wurden nur selten beobachtet. Schon durch diesen acuten Charakter ähneln die Erkrankungen unserer epidemischen Ruhr, ein sicheres Urtheil lässt sich aber schon deswegen nicht abgeben, weil auch die Amöben-Enteritis natürlich nicht immer chronisch zu verlaufen braucht. Aber auch aus den pathologisch-anatomischen Protokollen lässt sich nicht mit genügender Sicherheit ersehen, wie die Erkrankungen aufzufassen sind, ich habe wenigstens nirgends Mittheilungen finden können, die auf den typischen Unterschied zwischen diphtherischer Erkrankung und ulceröser Enteritis Rücksicht nehmen. Auch ist es begreiflich, dass die an sich so charakteristischen Veränderungen der Amöben-Enteritis schliesslich durch secundäre Processe verwischt werden können, im Allgemeinen gewinnt man aber doch nach den anatomischen Mittheilungen den Eindruck, dass es sich nicht um reine ulceröse Enteritis handelt, sondern um diphtherische Veränderungen, und eventuell um Complicationen durch Amöben-Enteritis.

Diese Auffassung gewinnt auch neuerdings dadurch an Bedeutung, dass in China bei frischen Ruhrerkrankungen Kruse'sche und Flexner'sche Ruhrbacillen gefunden worden sind, so dass also auch die ätiologischen Untersuchungen für die Zugehörigkeit zur epidemischen Ruhr sprechen. Sollte sich nun durch weitere Beobachtungen und Untersuchungen diese Auffassung, dass auch in China unsere epidemische Ruhr heimisch ist, bestätigen, so würden all die Widersprüche, die sich seit 1902 in der Literatur über die Aetiologie der chinesischen Ruhr finden, eine einfache Klärung finden: Es würden danach die epidemische Ruhr und die

Digitized by Google

Amöben-Enteritis nicht allein neben einander vorkommen, sondern sie würden sich auch gegenseitig compliciren. Und damit würden manche Beobachtungen, die bisher keine einwandsfreie Deutung zuliessen, eine ausreichende Erklärung finden. So wurden z. B. im Blute einer ganzen Reihe von Patienten, die bei ihrer Rückkehr aus China an einer ausgesprochenen Amöben-Enteritis litten, Agglutinine für Kruse'sche Ruhrbacillen nachgewiesen, so dass manche Autoren auf Grund dieses ätiologischen Befundes an der Amöben-Enteritis dieser Patienten zweifelten, während andere wiederum die specifische Natur dieser Agglutination in Frage stellten, eben weil sie auch bei der Amöben-Enteritis, die doch nichts mit der epidemischen Ruhr gemein hat, gefunden wurde. Erst eine sichere Beurtheilung der Ruhrerkrankungen in China nach klinischen, anatomischen und ätiologischen Gesichtspunkten und die scharfe Trennung in acute epidemisch auftretende Ruhr und in die schleichende, oft andere Infecte complicirende ulceröse Enteritis ermöglicht es, für solche und ähnliche Beobachtungen eine ungezwungene Erklärung zu geben. So erscheint es jetzt nicht ganz unberechtigt, aus der Serumreaction auf eine in China durchgemachte Ruhr zu schliessen, sodass die erwähnten Agglutinine, obwohl sie während der Amöben-Enteritis nachgewiesen wurden, nicht auf den bestehenden, sondern auf einen abgelaufenen Infect bezogen werden müssen. Auch die früher erwähnte auffallende Thatsache, dass die erste Attaque fast aller Ruhrerkrankungen in China in ganz acuter Weise aufgetreten und abgelaufen ist, findet jetzt nach Feststellung der epidemischen Ruhr in China vielleicht dadurch ihre Erklärung, dass es sich in all diesen Fällen eben zunächst um epidemische Bacillenruhr gehandelt hat, und dass sich erst später eine Amöben-Enteritis hinzugesellt hat. Schliesslich werden jetzt auch manche andere aus parasitologischen Befunden entstandene Differenzen eine einfache Lösung finden, wenn nur bei der Beurtheilung der fraglichen Verhältnisse nicht theoretische Speculationen den Weg weisen, sondern thatsächliche Erfahrungen, mögen diese nun durch ätiologische Methoden, durch anatomische Untersuchungen oder durch klinische Beobachtungen gewonnen sein.

Zusammenfassung.

Und wenn ich jetzt zusammenfasse, was durch eine solche kritische, auf klinisch-pathologische Erwägungen sich gründende Beurtheilung gewonnen ist, so lässt sich Folgendes sagen. Die bei uns auftretende epidemische Ruhr ist eine bacilläre, aber bakteriologisch nicht einheitliche Infectionskrankheit, die acut verläuft, aber manchmal Darmstörungen im Gefolge hat, die zwar symptomatisch verschiedenartig auftreten können, immer aber charakterisirt sind durch ihre Beziehungen zur Darmdiphtherie, beziehungsweise zu den Heilungsvorgängen solcher diphtherischer Processe. Diese epidemische Ruhr ist ebenfalls in aussereuropäischen Ländern heimisch, und es kann keinem Zweifel mehr unterliegen, dass sie auch in China und in den Tropen klinisch, ätiologisch und anatomisch in derselben Weise verläuft wie bei uns. Die Amöben-

Digitized by Google

Enteritis stellt demgegenüber sich als eine ganz andere Erkrankung dar, die überhaupt keine Beziehungen zur Darmdiphtherie hat, sich vielmehr durch ihre eigenartigen Geschwürsbildungen nicht allein von anderen Erkrankungen, sondern auch von jeder anderen Form der ulcerösen Enteritis unterscheidet. In ihren reinen Formen wird die Amöben-Enteritis anscheinend ausserordentlich selten beobachtet, fast immer erscheint sie im Anschluss an andere Darmerkrankungen und insbesondere an andere Infecte, und unter diesen spielt die bacilläre Ruhr wohl die wichtigste Rolle. In ihren klinischen Erscheinungen, insbesondere durch ihren chronischen Verlauf und durch ihre grosse Neigung zu Recidiven ist aber die Amöben-Enteritis, auch als Complication anderer Infecte, so scharf charakterisirt, dass ihre Diagnose keine erheblichen Schwierigkeiten macht, insbesondere, da der mikroskopische Nachweis der Entamoeba histolytica fast immer leicht gelingt.

Erklärung der Figuren 1—16 auf Tafel XXIV—XXVII.

Fig. 1. Figur 1—3 stellen Amöben bei mittlerer, starker und stärkster Vergrösserung dar. Die Präparate sind in der Weise hergestellt, dass die in lebhafter Bewegung begriffenen Protozoen durch Osmiumsäure fixirt und dann mit Saffranin gefärbt wurden. Von den 4 Parasiten in Figur 1 ist die rechts liegende während der Bewegung fixirt.

Fig. 2 stellt eine Amöbe dar ohne Inhaltskörper. Der Kern tritt deutlich hervor, auch sieht man am linken Rande einen schmalen Saum des Ectoplasmas.

Fig. 3. Die Amöbe enthält mehrere — 8 deutlich sichtbare — Fremdkörper neben dem am weitesten nach oben links liegenden Kern.

Fig. 4. Die Figur entstammt, ebenso wie die folgenden, Präparaten vom Katzendarm. Es sind noch keine grob anatomischen Veränderungen der Schleimhaut vorhanden, obwohl in den Lieberkühn'schen Drüsen schon zahlreiche Amöben sitzen (bei dieser Vergrösserung nicht sichtbar). Links in der Tiefe der Submucosa bemerkt man einen kleinen Abscess durch Invasion von Amöben entstanden.

Fig. 5. Die Zerstörungen sind weiter vorgeschritten. Die Zeichnung der Mucosa ist nicht mehr so scharf, rechts sind durch Abstossung der Epithelien Lücken entstanden. Links ein tief in die Submucosa hineinreichendes Follicular-Geschwür.

Fig. 6. Bei stärkerer Vergrösserung sieht man die Invasion zahlreicher Amöben in die Mucosa. Die Zeichnung der Drüsen schon völlig verwischt. Muscularis mucosae nach unten vorgedrängt.

Fig. 7 zeigt die ersten Folgen der Amöben-Invasion in die Drüsenschläuche. Die dunkeln Stellen sind abgestossene Epithelien und Epithelschollen.

Fig. 8. Aehnliche Verhältnisse wie in Fig. 7, nur weiter vorgeschritten. In den Drüsenschläuchen fast keine Epithelzellen mehr vorhanden. In der Submucosa, ebenso wie im vorigen Präparat, noch keine Amöben.

Fig. 9. Eine Stelle des Präparates Fig. 7 bei starker Vergrösserung. Unterschied der Amöben und der Epithelzellen deutlich.

Fig. 10. Querschnitt durch 3 noch Schleim producirende (dunkel gefärbte Stellen) Lieberkühn'sche Drüsen. In der mittleren eine Amöbe, kenntlich am Kern.

Digitized by Google

Fig. 11. Die Figur stammt, wie die folgenden, von Präparaten des beobachteten und secirten Falles. Oberflächliches Geschwür. Die Mucosa zum Theil völlig zerstört. Submucosa, kleinzellig infiltrirt, enthält bereits Amöben (sichtbar bei stärkerer Vergrösserung, Fig. 12).

Fig. 12. Eine Stelle des vorigen Präparates bei stärkerer Vergrösserung. Aehnliche Verhältnisse wie in Figur 7 (Katzendarm), nur nicht so zahlreiche Amöben und stärkere kleinzellige Infiltration.

Fig. 13. Vereinzelte Amöben zwischen den Drüsenschläuchen sichtbar.

Fig. 14. Bei starker Vergrösserung sieht man das Vordringen der Amöben in den Gewebsspalten (3 Amöben hintereinander).

Fig. 15. Eine Amöbe zwischen Epithel und Membrana propria einer Lieberkühnschen Drüse.

Fig. 16. Eine Stelle der Submucosa aus dem Präparat No. 11 zeigt deutlich 5 Amöben.

Digitized by Google

L.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königl. Charité zu Berlin.

Das hämolytische Hemmungsphänomen bei Phosphorvergiftung und anderen pathologischen Processen.

Von

Dr. G. von Bergmann und Dr. E. Savini,
klinischem Assistenten. Volontärassistenten.

Gewisse Hemmungsphänomene der Hämolyse, die der eine von uns [v. Bergmann (1)] zusammen mit Keuthe zunächst bei der Urämie, dann bei einer Reihe anderer Krankheitsprocesse, wie Sepsis, Pyämie, Carcinomatose u. a. studirt hatte, führten zu dem Resultat, dass es sich um eine anticomplementäre Wirkung handelt. Wir konnten zeigen, dass die Erscheinungen nicht im Mindesten für Urämie charakteristisch sind, dass sie ausserdem bei ein und demselben Kranken im Verlauf der Krankheit auftreten und auch wohl wieder verschwinden. Es gelang uns weiter, experimentell zu zeigen, dass die Erklärung, es handle sich bei dieser antihämolytischen Wirkung um ein sogenanntes „Amboceptoroïd", eine Hypothese, die Neisser und Friedemann (2) aufgestellt hatten, nicht gut aufrecht zu halten sei, so dass wir annahmen, im menschlichen Serum sei unter gewissen Bedingungen ein Anticomplement im Sinne Ehrlich's vorhanden. Dieses sei aber nicht ohne Weiteres nachweisbar, da es durch das Complement des Serums schon abgesättigt ist, erhitzt man aber das Serum, so findet eine Zerstörung des an das Anticomplement gebundenen Complementes statt und nun erst wird das Anticomplement deutlich durch die Hemmung einer hämolytischen Combination. Es ist bemerkenswerth, stimmt aber gut überein mit der sogen. Resistenzerhöhung verankerter Gruppen, dass beim Erhitzen des Serums auf 51° diese Zerstörung des gebundenen Complementes meist noch nicht statt hat, sondern dass erst nach halbstündigem Erhitzen auf 56° die hemmende Eigenschaft des Serums nachweisbar wird. Uebrigens ist die Erhitzung auf 56° ja die gebräuchlichste Methode zum Inactiviren der Sera. Ein Krankheitsfall, eine hochgradige Carcinomkachexie, lehrte uns aber, dass schon bei 51° das Anticomplement bisweilen wirksam werden kann, und gerade dieser Fall bot ein besonderes Interesse, er wies uns einen Weg, auf dem wir nun einen Schritt weiter gekommen zu sein hoffen.

Digitized by Google

Wir hatten die Annahme gemacht, dass ein wirksames Anticomplement, welches in der Circulation sich befindet, das Complement des Serums an sich reissen kann, wird kein frisches Complement vom Organismus nachgeliefert oder geschieht das in ungenügender Weise, so müsste im Serum eine Verarmung an freiem Complement nachweisbar werden. Die meisten unserer Fälle zeigten eine Complementverarmung nicht, was wir entsprechend dahin gedeutet haben, dass das abgefangene Complement genügend ersetzt wurde. Für den erwähnten Fall von Carcinomatose dagegen konnten wir eine auffallende Verarmung an Complement demonstriren, die zusammenfiel mit dem sehr reichlich vorhandenen Anticomplement, dadurch sahen wir unsere Ueberlegungen gestützt und haben folgende Fragen weiter verfolgt: Hat denn Complementverarmung oder der Complementmangel eines Serums, wie er bei verschiedenen Zuständen bereits beobachtet ist, etwas mit solchen Anticomplementen zu thun? mit anderen Worten: sind in solchen Fällen die Complemente eigentlich nicht in zu geringer Menge im Serum vorhanden, sondern lediglich durch Bindung theilweise unwirksam geworden?

In der Literatur findet sich die Beobachtung, dass bei Alkoholintoxicationen (3), bei Phosphorvergiftung [Ehrlich und Morgenroth (4)], bei Eiterung (5) und im Hunger (6) die Complementmenge gering ist, ja ganz fehlen kann. Es wird als Erklärung Verschiedenes herangezogen. Die Zerstörung der Complemente durch die Gifte, die Verankerung von Complement in den parenchymatösen Organen, etwa in der phosphorvergifteten Leber und anderes mehr. Wir haben die Verhältnisse bei Phosphorvergiftung und im hungernden Organismus studirt und uns im Sinne des eben Erörterten die folgende Fragestellung zurechtgelegt: Ist bei Phosphorvergiftung oder im Hunger eine anticomplementäre Wirkung nachweisbar und fällt das Auftreten dieses Anticomplementes zusammen mit dem Verschwinden von freiem Complement, so dass eine Art Neutralisationsvorgang zur Erklärung des Complementmangels herangezogen werden darf?

Ehe wir durch unsere Resultate diese Fragen zu beantworten suchen, bedarf es zu ihrer Deutung einiger Worte über den Begriff Anticomplemente überhaupt. Wir haben in unserer ersten Publication im Sinne Ehrlich's das Anticomplement stets wie ein Ganzes behandelt, aber am Schlusse ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es sich dabei um etwas Complexes handeln kann im Sinne der Arbeiten Bordet's und Gengou's und Moreschi's, inzwischen hat die neueste Forschung durch die Erkenntniss der Complexität der Anticomplemente glänzendste Triumphe gefeiert. Glänzend für die theoretischen Vorstellungen der immunisatorischen Vorgänge überhaupt, wie speciell auch für die Lösung bedeutungsvollster praktischer Fragen. Der feine forensische Blutnachweis (Neisser und Sachs), vor Allem die Complementfixation zur Diagnose der Syphilis und bakterieller Infecte (Wassermann und seine Schule) haben bekanntlich zur Grundlage die Thatsache, dass das Anticomplement aus zwei Factoren besteht (ob das stets der Fall ist, kann auch heute noch nicht als entschieden gelten), einem immunisatorisch erzeugten Antikörper, der den Charakter eines Amboceptors hat und dem dazugehörigen Antigen, d. h. demjenigen

Digitized by Google

Körper, durch welchen immunisatorisch der andere erzeugt wurde. Erst wenn beide zusammentreffen, wird das Anticomplement wirksam, d. h. es hemmt eine beliebige hämolytische Combination, indem es an dem noch freien Theil des Antikörpers (der nach Art eines Amboceptors zu denken ist) Complement verankert. So können wir auf eine Kategorie specifischer Antikörper fahnden, die bisher nicht aufzufinden waren, wenn wir nur das Antigen kennen. Ist aber das Antigen unbekannt, so wird nur dann der Nachweis eines Antikörpers gelingen, wenn ausser dem Antikörper zufällig noch Antigen circulirt, d. h. wenn ohne unser Zuthun im Organismus schon das complexe Anticomplement vorhanden ist. In solchen Fällen ist es natürlich möglich, dass ein Serum gelegentlich Complementarmuth zeigt, indem das circulirende complexe Anticomplement schon in vivo zur Complementfixation geführt hat. Das principiell Verschiedene, das unsere zunächst folgenden Versuche unterscheidet, von den immer häufiger werdenden Nachweisen von Bakterien- und anderen Antikörpern durch die Complementfixation wird also darin bestehen, dass wir das Antigen, das nicht bekannt ist, zur hämolytischen Combination nicht zusetzen können, sondern dass für uns nur das bisweilen schon vorhandene Antigen den Nachweis des Anticomplementes gestattet. Für die folgenden Resultate ist also stets gegenwärtig zu halten, dass bei unbekanntem Antigen der Nachweis eines Antikörpers allerdings auch möglich ist, dass aber nur das positive Resultat, die eingetretene Hemmung der Hämolyse verwerthbar ist, dass das negative zwei Deutungen zulässt, erstens das Fehlen von Antikörpern überhaupt oder die Möglichkeit, dass nur der eine Factor des Anticomplementes vorhanden war, während der andere, das unbekannte Antigen, nicht in der Circulation war und nur deshalb der Nachweis des Antikörpers durch Hemmung der Hämolyse nicht eintreten konnte.

Unsere Versuche wurden zunächst an Kaninchen angestellt. Als hämolytische Combination diente zuerst frisches Kaninchenserum normaler Thiere als Complement, ferner 5 proc. Kaninchen-Blutkörperchenaufschwemmung und als passender Amboceptor Serum einer mit Kaninchenblut vorbehandelten Ziege (abgekürzt in den Protocollen mit „KZ“). Später verwandten wir die Combination Kaninchenserum als Complement, Meerschweinchenblut und als Amboceptor Serum eines Kaninchens, das mit Meerschweinchenblut vorbehandelt war (abgekürzt mit „Meer.K.“). Die Sera, welche auf antilytische Eigenschaften geprüft sind, wurden mit wenigen Ausnahmen nur bei 56° $^1/_2$ Stunde inactivirt. Es wurde stets so verfahren, dass die beste hämolytische Combination jedesmal durch Austitriren festgestellt wurde, so dass namentlich die Complementmengen nicht im Ueberschuss, sondern die eben complet lösende Dose zugesetzt wurde. Wir führen das im Folgenden nicht immer wieder an. Es wurde dann die complet lösende Dosis mit entsprechenden Mengen des auf Hemmung zu untersuchenden Serums versetzt, meist mit 2,0, 1,0, 0,5 und 0 ccm, dann eine Stunde im Dunkeln stehen gelassen unter wiederholtem Umschütteln, erst jetzt die zuvor ermittelte Amboceptormenge und 1 ccm der Blutkörperchenmischung zugesetzt. Darauf kamen die Eprouvetten 2 Stunden in den Thermostaten bei 37°. Die

Digitized by Google

Resultate sind in der im Frankfurter Institut üblichen Weise angeführt.

Versuche an Kaninchen.

I. Normalthiere.

Wir haben bei Kaninchen, die nicht irgendwie vorbehandelt waren, folgende Resultate erhalten:

Kaninchen 1:	Kaninchen-Serum (activ).	Kaninchen-Serum (inactiv) (30 Min. bei 56°)
	0,25	2,0 complet
	0,25	1,0 „
	0,25	0 „

(1 Stunde im Dunkeln bei Zimmertemperatur, Zusatz von 0,2 K. Z. plus 1,0 Kaninchenblut, dann 2 Stunden in den Thermostaten).

Kaninchen 2: Dieser Versuch wie die folgenden ist ganz analog dem vorhergehenden angesetzt. Das inactivirte Serum zeigt folgende Wirkung auf die gleiche hämolytische Combination:

	2,0 stark
	1,0 fast complet
	0 complet
Kaninchen 3:	2,0 complet
	1,0 „
	0 „
Kaninchen 4:	2,0 complet
	1,0 „
	0,5 „
	0 „
Kaninchen 5:	2,0 fast complet
	1,0 complet
	0,5 „
	0 „
Kaninchen 6:	2,0 complet
	1,0 „
	0,5 „
	0 „
Kaninchen 7:	2,0 fast complet
	1,0 complet
	0 „
Kaninchen 8:	2,0 stark
	1,0 fast comple
	0 complet.
Kaninchen 9:	2,0 wenig
	1,0 fast complet
	0 complet.

Von 9 untersuchten Seris nicht vorbehandelter Kaninchen war also nur 1mal eine wesentlichere Hemmung nachweisbar (Kaninchen 9). Möglich, dass dieses Thier, das einen sehr elenden Eindruck machte, deshalb von der Norm abwich, weil es krank war. Wir haben darauf seiner Zeit leider nicht geachtet.

Digitized by Google

Sechsmal liess sich eine Hemmung überhaupt nicht nachweisen und in den beiden anderen Fällen (Kaninchen 2 und 8) war sie recht gering. (Auf das Resultat fast complet bei Zusatz von 2,0 Serum legen wir, wohl mit Recht, kein Gewicht.)

II. Phosphorvergiftete Thiere.

Wir haben dann Kaninchen wiederholt Phosphorlösungen subcutan injicirt. 1 g Phosphor wurde in 100 g Olivenöl gelöst. Es geht etwa 0,7 g in Lösung, während der Rest erst in dem Maasse sich weiter löst, als das Phosphoröl beim Stehen verdampft.

Kaninchen 10: Erhält am 13. 7. 06 0,5 ccm, am 16. 7. und am 8. 8. je 2 ccm Phosphoröl und wird sterbend am 10. 8. entblutet. Bei 56° inactivirt, zeigt das Serum folgende Hemmung gegen die wirksame hämolytische Combination:

2,0 Spur Hämolyse,
1,0 Spur,
0,5 stark,
0 complet.

Das active Serum zeigte gegen 0,35 ZK. als Amboceptor, selbst bei Zusatz von 1,0 nur wenig Hämolyse. Offenbar war nur eine sehr geringe Menge freien Complementes vorhanden.

Kaninchen 11: Bei einem anderen Phosphorkaninchen konnten wir das Fehlen von freiem Complement ebenfalls constatiren. Das Thier hatte am 8. 8. und 16. 8. je 2 ccm der Phosphorlösung bekommen. Das active Serum löste auch bei Verwendung von 1,2 ccm nur wenig und das inactivirte Serum hemmte eine wirksame Combination schon bei 0,5 ccm total:

1,0	0
0,5	0
0	complet.

Kaninchen 2: Das Kaninchen 2 hatte vor der Behandlung mit Phosphor, wie oben angeführt, inactiv das folgende Verhalten gezeigt:

2,0 stark,
1,0 fast complet,
0 complet.

Activ war die complet lösende Dosis 0,25 gegen 0,2 ZK gewesen. Am 23. 8. erhält es 3 ccm Phosphorlösung, am 24. 8. ist es sterbend. Das Serum ist icterisch, die Leber typisch degenerirt. Es hat von 1500 g auf 1300 g abgenommen, also eine acute schwere Vergiftung. Jetzt lösen auch 0,75 ccm activ als Complement gar nicht mehr, inactivirt hemmt das Serum eine wirksame Combination total bei Zusatz von nur 1 ccm.

1,0	0
0	complet.

Wenn wir diese drei Fälle betrachten[1]), so bestätigen sie erstens die schon bekannte Thatsache des Abnehmens bezüglich des Verschwindens von freiem Complement während der Phosphorvergiftung. Zweitens zeigt das inactivirte Serum eine so intensive ja to-

1) Siehe auch besonders ein 4. Beispiel am Schlusse der Arbeit.

Digitized by Google

tale Hemmung, wie sie niemals bei normalen Kaninchen unseres Wissens bisher beobachtet ist. Die Hemmung ist ausserordentlich stark, analog den klinisch von uns untersuchten Fällen von Urämie und anderen Krankheiten, die früher von v. Bergmann und Keuthe (1) ausführlich besprochen wurden. Endlich geht der Mangel an freiem Complement des activen Serums parallel mit der Hemmung des inactiven.

Aber auch Phosphorvergiftungen mit geringerer, ja selbst ganz fehlender Hemmung, sind von uns beobachtet. Solche negativen Ergebnisse sprechen nicht gegen unsere Theorie, wie oben eingehend erörtert wurde.

Kaninchen 14: Am 15. 6. 07 2 ccm Phosphorlösung, ebenso am 17. 6. Am 18. 6. entblutet. Es hemmen gegen $^1/_{10}$. 0,25 normal Kaninchenserum als Complement und $^1/_{10}$. 0,5 Meerschweinchen Kaninchen als Amboceptor und 1 ccm Meerschweinchenblut:

2,0 Spur Hämolyse,
1,5 Spur,
1,0 fast complet,
0,5 complet,
0 complet.

Kaninchen 12: Erhält am 2. 10. 06 5 ccm Phosphorlösung, am 4. 10. sterbend und blutend. Als Hemmung fanden wir für das inactivirte Serum

2,0 wenig,
0,5 fast complet,
0 complet.

Kaninchen 13: 6 Tage nach der ersten Phosphorinjection bei 2,0 und 1,0 Serumzusatz keine Hemmung der Hämolyse. 17 Tage nach der ersten Injection (im Ganzen 4 Injectionen à 2 ccm, am 2. 10., 4. 10., 8. 10. und 17. 10.) fanden wir bei 2,0 mässige Hämolyse, bei 1,0 stark.

Kaninchen 3: Vor der Injection 2,0 und 1,0 complet (s. oben). Einen Tag nach einer Injection von 3,5 ccm noch

3,0 stark,
1,0 fast complet.

Kaninchen 7: Hier fanden wir ein ganz negatives Resultat. Vor der Injection

2,0 fast complet,
1,0 complet.

Das gleiche Resultat an zwei verschiedenen Tagen. (Blutproben vom 20. 10., vom 23. 10.) Am 24. 10. erste Injection von 4 ccm Phosphor, am 25. 10. entblutet. Es findet sich

2,0 complet;
1,0 „
0 „

In diesem Falle ist aber auch die Complementmenge des activen Serums, und das scheint uns bemerkenswerth, garnicht herabgesetzt. Wir finden als complet lösende Dosis dieses activen Kaninchenserums 0,08 ccm. Wichtig scheint uns auch hier der Parallelismus zwischen reichlichem freiem Complement und fehlender Hemmung.

Wir haben betont, dass solche negativen Resultate nicht gegen unsere Auffassung sprechen, selbst wenn Complementmangel bei einem nicht hemmenden Serum einmal nachgewiesen würde. Es lassen unsere Resultate

Digitized by Google

aber schon jetzt vermuthen, dass es sich bei dem uns interessirenden Phänomen um ein complexes Anticomplement handeln könnte, von dem einmal die Antigencomponente vorhanden, ein anderes Mal fehlend ist. Ferner muss offenbar eine gewisse Zeit vergehen, bis der Antikörper gebildet ist, es ist ja selbstverständlich, dass je länger der Process dauert, um so eher Antiköper zu finden sein werden. Freilich ist auch schon 1—3 Tage nach der Phosphorinjection eine anticomplementäre Wirkung nachweisbar gewesen. Endlich konnte gezeigt werden, wie mit zunehmender Erkrankung der Gehalt an freiem Complement abnimmt und entsprechend der Anticomplementgehalt zunimmt. Es stimmt in unseren Beobachtungen gerade der Parallelismus zwischen Complementarmuth und hemmender Wirkung einerseits, zwischen normalem Complementgehalt und fehlender Hemmung andererseits so oft überein, dass wir meinen, es ist nicht mehr nöthig, für die Phosphorvergiftung die Erklärung heranzuziehen, die bis jetzt Geltung hatte, dass Complement zerstört wird, dass es in den Organen festgehalten wird oder ähnliches. Unserer Ansicht nach, die durch die angeführten Befunde gestützt ist, ist lediglich durch Auftreten der Antikörper im Blute Complement in vivo gebunden. Krankhaft mag höchstens noch sein, dass neues Complement nicht nachgeliefert wird. Dass noch andere Factoren mitspielen, kann zwar vorerst nicht geleugnet werden, solche Annahmen scheinen uns aber im Augenblick keine Stütze zu haben. Dagegen ist zunächst noch keineswegs entschieden, ob es sich um echte immunisatorisch erzeugte Antikörper handelt, oder ob anticomplementär wirkende Substanzen aus den Organen z. B. durch die Phosphorvergiftung ausgeschwemmt werden, oder sonstwie im Blute vorhanden sind.

Der eine von uns (v. B.) hat bei Gelegenheit eines kürzeren Aufenthalts am Institut Pasteur in Paris im Sinne der Metschnikoff'schen Theorien sich mit der Frage beschäftigt, ob irgendwelche typischen Veränderungen in Menge oder Vertheilung der Phagocyten sich in Zusammenhang bringen lassen mit dem Schwund der Complemente bezw. dem Auftreten von Anticomplementen bei der Phosphorvergiftung. In Fortsetzung des in Paris Begonnenen haben wir in orientirenden Versuchen ermittelt, dass die Auszüge solcher Organe die phagocytär besondere Bedeutung haben, wie Knochenmark, Milz und Leber, nicht stärker complementbindend sind bei Phosporvergiftung als in der Norm. Im Gegentheil, die Wirkung ist eher geringer. Es wurde ferner eine erhebliche Zunahme der Weissen im Blute bei Phosphorvergiftung constatirt, die nicht nur auf Kosten der Polynucleären zu beziehen ist, sondern auf die reichliche Einschwemmung von Knochenmarkselementen. Ausserdem findet sich eine relative Lymphocytose. Im Uebrigen zeigt das Blut an den rothen schwer anämische Charaktere. Die „Knochenmarksreizung", die durch den Blutbefund deutlich war, liess sich aus der histologischen Untersuchung des Knochenmarks nur schwer erkennen. Wir haben in der Literatur nur wenig über die Veränderung des Blutes und der blutbildenden Organe bei Phosphorvergiftung gefunden. Wir haben aber das angedeutete Problem nicht weiter verfolgt, weil wir im Grunde zur Meinung kamen, wie auch immer der phagocytäre Befund ausfallen mag, für die hier berührten Fragen scheint er uns keine präcise Antwort geben zu können. Laufen doch bei der Phosphorvergiftung eine Fülle gewaltiger pathologischer Umwälzungen nebeneinander her, so dass es ganz willkürlich wäre, eine Abweichung im phagocytären Befunde mit der anticomplementären Function direct in Beziehung zu setzen. Wir meinen, dass es äusserst umfangreicher und complicirter Untersuchungen bedarf, um

Digitized by Google

irgend einen Zusammenhang mit den Phagocyten sicher zu stellen, die wir gerne anderen überlassen.

Wir haben des Weiteren nach dem Hemmungsphänomen bei hungernden Thieren gesucht, soll doch auch im Hunger die Complementmenge verringert sein (6) und sind dabei zu folgenden Resultaten gekommen:

Kaninchen 15. Hungert vom 3. 8. 06 an, es bekommt nur Wasser in beliebiger Menge. Anfangsgewicht 2050 g, Endgewicht am Tage der Entblutung 10. 8. 1800 g. Das active Serum löst bei 0,25, das inactivirte giebt das Resultat:

2,0	0
0,5	fast complet
0	complet.

Kaninchen 16. Hungert vom 12. 8. an. Das inactivirte Serum zeigt das folgende Verhalten:

2,0	Spur
1,0	complet
0	complet.

Die beim Hungern gewonnenen Resultate ermuthigen zwar, weiter zu forschen, sind aber vorläufig zu vereinzelt, als dass wir mehr wie Vermuthungen äussern möchten. Vielleicht ist die im Hunger von anderen Autoren beobachtete Complementverarmung ebenfalls auf ein Abfangen der freien Complemente durch Antikörper zurückzuführen.

Es sei uns ferner gestattet als Ergänzung der von v. Bergmann und Keuthe (1) publicirten klinischen Fälle kurz noch einige weitere hinzuzufügen.

Frau Kl., 24 Jahre. Schwere puerperale Sepsis. Am 17. 9. 06 zeigt gegen 0,2 normales menschliches Serum als Hämolysin (als „compl." Dosis) und 1,0 Kaninchenblut im inactivirten Serum

2,0	— 0
1,0	— 0
0,5	— 0
0	complet.

Frau Ksp., 26 Jahre. Im Coma diabeticum untersucht

2,0	mässig
1,0	mässig
0,5	mässig
0	complet.

Frau R. A., Cholangitis

2,0	— 0
1,0	— 0
0,5	— 0
0	complet.

Diese drei weiteren Fälle zeigen wiederum, wie ausgesprochen das Hemmungsphänomen bei vielen Erkrankungen ist. Möglich, dass bei allen diesen verschiedenen Krankheiten, dass ferner im Hunger, dass bei experimenteller Phosphorvergiftung diese hämolytischen Hemmungen jede in ganz differenter Weise ihre Erklärung finden. Uns erscheint es wahrscheinlich, dass eine Fülle der verschiedensten Antigene, die

Digitized by Google

sonst nicht in die Circulation gelangen, bei verschiedensten Krankheiten im Organismus circuliren und dadurch Antikörper auslösen, die bei Vorhandensein des Antigens sich direct, sonst erst bei Zusatz des Antigens in vitro nachweisen lassen. Die Schwierigkeit, eine gesetzmässige Beziehung hier aufzudecken, liegt eben darin, dass das Antigen zunächst nicht bekannt ist.

Bei der Urämie, die uns ja zu allererst beschäftigt hat, haben wir versucht, irgendwie den Antigenen, um die es sich handeln könnte, auf die Spur zu kommen, indem wir zunächst das Blut untersuchten, nachdem eine Retention harnfähiger Bestandtheile stattgefunden hatte. So haben wir an Hunden durch Ureterenunterbindung Zustände erzeugt, die der Urämie in diesem Sinne vergleichbar waren. Es trat das Hemmungsphänomen im Serum der so behandelten Thiere nicht ein. Allerdings sind Hunde zum Studium von Antiköpern ja überhaupt ungeeignet. Uebrigens bietet das Symptomenbild nach Ureterenunterbindung klinisch nur recht wenig mit der Urämie Vergleichbares. Laqueur (7) hat gleiche negative Ergebnisse bereits publicirt, wir können umsomehr auf die Wiedergabe der Protokolle hier verzichten. Wir haben dann experimentell durch Uranylacetat versucht Nephritis zu erzeugen, von diesen Versuchen aber bald Abstand genommen, nachdem wir erkannt hatten, dass die Hemmung durchaus nicht für Urämie charakteristisch ist. In der Meinung, das Antigen könne im Nierenparenchym selbst enthalten sein, haben wir zahlreiche Versuche angestellt, analog wie sie Michaelis und Fleischmann (8) mit Leber und anderen Organemulsionen ausgeführt haben nur mit dem wesentlichen Unterschied, dass wir mit der arteignen Nierenemulsion die Bildung von Antikörpern erzielen wollten. Denn nur so kann man ja für die Urämie und die Phosphorvergiftung analoge Verhältnisse schaffen. Diese Versuche gelangen zunächst nicht. Sie liegen fast 2 Jahre zurück, wurden also zu einer Zeit unternommen, da die Methode der Complementfixationen, wie wir sie heute ausführen, durchaus nicht Allgemeingut war. Die Arbeit Moreschi's (9) war gerade erschienen, ihm gebührt ja das ungeschmälerte Verdienst auf die Methode der Complementfixation so hingewiesen zu haben, dass mit einem Male eine Fülle von Arbeiten ausgelöst wurden, das sei auch von uns dankbar betont gegenüber Darstellungen, die lediglich Bordet und Gengou citiren und nur auf jene Auffassungen Moreschi's hinweisen, die einer Modification bedurften. Moreschi's Publication hat die Möglichkeit der Syphilisdiagnose und der anderen bakteriellen Diagnosen durch die Complementfixation zur unmittelbaren Folge gehabt, eine unmittelbare zeitliche wie gedankliche Folge.

Es könnte sein, dass heute mit der besseren Methodik der Complementfixation ein positives Resultat auch mit Nierenemulsionen erhalten würde, aber die Urämie ist überhaupt ein zu complicirtes Krankheitsbild, es bleibt eine willkürliche Annahme gerade im Nierenparenchym die Noxe zu erwarten, welche die Antikörper erzeugt. Für die Phosphorvergiftung, die uns gerade jetzt interessirt, liegen die Verhältnisse in dieser Beziehung günstiger. Es ist das Nächstliegende, das Antigen in der Leber zu suchen, als in jenem bei dieser Intoxication ganz vorwiegend

Digitized by Google

geschädigten Organe. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Antikörper während der Phosphorvergiftung auftritt, war ja schon durch das bisher geschilderte vorhanden. Aber die Möglichkeit einer gesetzmässigen Beziehung schien uns doch erst gegeben, wenn es gelang einen Antikörper nach Zusatz des Antigens nachzuweisen. Wenn es gelang, die Complementfixation zu erzielen, indem wir einer nicht hemmenden Dosis inactiven Serums eines phosphorvergifteten Thieres das Antigen zufügten, dann erst war die Existenz echter Antikörper wahrscheinlich gemacht. Wir haben uns über ein Jahr bemüht, diesen Schlusstein unserer Untersuchung einzufügen. Unsere negativen Resultate lagen wohl zum Theil an mangelhafter Darstellung der Organemulsionen, zum Theil an ungünstigen hämolytischen Combinationen, namentlich zu schwach wirksamem Amboceptorserum. Wassermann und Citron (10) wiesen ja jüngst mit Nachdruck auf all die methodischen Fehlermöglichkeiten hin. Erst in letzter Zeit ist uns der zu führende Nachweis, wie wir glauben möchten, gelungen.

Ein Kaninchen von 1600 g wurde mit 1 procentiger Phosphorlösung, wie folgt, behandelt. Wir wollten eine möglichst chronische Intoxication erzielen. Im Anfang 2 ccm, dann 3 Tage Pause, nachher jeden 2. bezw. 3. Tag 0,5 ccm, im Ganzen dauerte die Vergiftung 17 Tage. Als am letzten Tage das Kaninchen sehr krank aussah, wurde es entblutet und mit der steril entnommenen Leber ein Extract von 1 : 5 hergestellt, 24 Stunden im Schüttelapparat gehalten und centrifugirt. Die Verdünnungslösung zum Extract bestand aus 90 ccm physiol. Kochsalzlösung und 10 ccm einer 5 procentigen Carbolsäurelösung. Ganz analog wurde ein Extract angefertigt von einer normalen Kaninchenleber. Das Phosphorthier wog am Schlusse 1450 g. Die complet lösende Dosis Kaninchenserums war vor der ersten Injection $^1/_{10}$. 0,25, am Ende 0,25, hatte also um das Zehnfache, gegen die gleiche hämolytische Combination zugenommen. Das inactivirte Kaninchenserum rief vor der Vergiftung auch bei Zusatz von 2,0 ccm keine Hemmung hervor. Als hämolytische Reihe verwendeten wir

1. als Complement frisches Meerschweinchenserum 0,1,

2. als Amboceptor „Hammelkaninchen“ je 1 ccm einer Verdünnung von 1 : 150. Endlich

3. 5 proc. gut gewaschene Hammelblutkörperchen-Aufschwemmung 1 ccm. Das vergiftete Thier zeigte im inactivirten Serum folgendes Verhalten:

2,0	— 0
1,0	wenig
0,5	complet
0	complet.

(Dazu in jedes Röhrchen 0,1 Meerschweinchenserum, 1 Stunde im Thermostat bei 37°, dann Amboceptor und Blut zugesetzt, 2 Stunden im Thermostaten bei 37°.) Es wurde nun ein Phosphorleberextract + 0,1 Complement untersucht: bei 0,05 wenig Hämolyse, bei 0,0025 und 0,005 complete Hämolyse. Die Menge inactivirten Phosphorkaninchenserums, die längst nicht mehr die Hämolyse hemmte, wurde versetzt

Digitized by Google

mit einer Menge des Phosphorleberextractes, das allein auch in doppelter Dosis nicht mehr hemmte.

Phosphorleberextract 0,005 + Phosphorkaninchenserum inactiv 0,5 + Meerschweinchenserum 0,1. Resultat „Spur" Hämolyse".

Derselbe Phosphorleberextract mit normalem Kaninchenserum inactiv ergab complete Hämolyse.

Ph.-Leb.-Extr.	+ Norm. Kan.-Ser.	+ Meerschw.-Ser.	Resultat complet.
0,005	0,5	0,1	

Der Normalleberextract mit Phosphorkaninchenserum ebenfalls complete Hämolyse.

Normal-Leb.-Extr.	+ Ph.-Kan.-Ser.	+ Meerschw.-Ser.	Resultat complet.
0,005	0,5	0,1	

Der Normalleberextract 0,005 mit Normalkaninchen 0,5 auch complete Hämolyse. Wir haben uns bemüht, die Controllen möglichst vollständig durchzuführen. Wir weisen darauf hin, dass es sich um eine einfache Summation zweier hemmender Einflüsse nicht gut handeln kann, da wir weniger als die Hälfte der nicht mehr hemmenden Dosis Leberextract, und ähnlich eine Dose Serum verwendet haben, die unter der complet lösenden lag. Wir glauben, unsere Hypothese wird gerade durch diesen Versuch so wesentlich gestützt, dass andere Erklärungen des Thatsachenmaterials nicht wahrscheinlich sind. Welche Möglichkeit läge noch vor? Wir sehen im Wesentlichen nur die, dass man annimmt, es handle sich um Albumosen, Peptone oder andere Zerfallsproducte der Phosphorleber, die bekanntlich complementabsorbirend wirken, ohne durch Immunisirung entstanden zu sein oder um präformirte ausgeschwemmte Anticomplemente. Dann müsste aber vor Allem das Phosphorleberextract allein eine collossale Hemmung zeigen, dabei hemmt es in unserem Falle nicht stärker als ein Normalleberextract. Zweitens wird die Inconstanz des Hemmungsphänomens bei hochgradiger Leberdegeneration, icterischem Serum u. s. w. besser verständlich, wenn ein immunisatorischer Vorgang, der nach zeitlichen und Mengenverhältnissen schwankend ist, erst eintreten muss, als wenn das Vorhandensein von Albumosen oder Aehnlichem die einzige Bedingung für das Zustandekommen der Hemmung ist, endlich, und das scheint uns wesentlich, das Resultat unseres letzten Versuches ist unseres Erachtens mit all diesen anderen Annahmen nicht gut vereinbar. Trotzdem wollen wir vorsichtig sein und geben gern zu, dass es uns nur erwünscht sein kann, wenn zahlreichere einschlägige Versuche hier volle Gewissheit schaffen. Wir glauben, es ergiebt sich aus diesen Versuchen, dass im Serum des phorphorvergifteten Thieres Antikörper vorhanden sind, welche mit dem richtigen Antigen zusammengebracht eine starke anticomplementäre Wirkung entfalten. Dieses Antigen findet sich in der phosphorvergifteten Leber, die normale Leber enthält es nicht. Wir halten gerade unseren letzten Versuch nach jeder Richtung für lehrreich. Er lässt alle unsere Resultate erkennen: die Abnahme an freiem Complement, die Zunahme der Hemmungsphänomene im Verlauf der Vergiftung und zweitens den Nachweis, dass bei weiterem Antigenzusatz noch mehr Anticomplement deutlich wird.

Digitized by Google

Wir glauben somit wahrscheinlich gemacht zu haben, dass in der degenerirten Phorsphorleber Stoffe auftreten, die im eigenen Organismus zu Antikörperproduction führen. Stoffe, die in der gesunden Leber nicht vorhanden sind. Kreist die Combination Antigen- und Antikörper gleichzeitig im Blute, so kommt es bei reichlichem Vorhandensein zur Complementverarmung, bei minder reichlichem Vorhandensein kann im inactivirten Serum eine Hemmung noch deutlich sein, sie wird weiter gesteigert durch den Zusatz des Antigens. Endlich könnte in Fällen, in denen die Hemmung nicht ausgesprochen ist, der Zusatz des Antigens immer noch ermöglichen, den Antikörper zu demonstriren. Möglich, dass auch in anderen degenerirenden Organen Antigene wirksam sind. Für die Phosphorleber scheint uns der Nachweis mit einiger Wahrscheinlichkeit gelungen. Es liegt der Gedanke sehr nahe, für die Antikörper, die wir bei Carcinomkachexie schon vor Jahren nachgewiesen haben, das Antigen im zerfallenden Neoplasma zu suchen, ein Nachweis, der eventuell die Carcinomdiagnose unterstützen könnte. Uns liegt an dieser Stelle jedenfalls daran zu betonen, es ist einseitig, einzig und allein von artfremden Stoffen die Auslösung von Antikörpern zu erwarten, wie es von klinischer Seite ganz gewiss irrthümlich oft betont wurde. Seit Ehrlich — und das war schon in den ersten Publicationen über Hämolyse überhaupt — das Vorhandensein von Isohämolysinen nachgewiesen hat, seit die gründlichen, völlig einwandsfreien Studien über Autospermotoxine und über eine Fülle anderer arteigener Antikörper bekannt sind, kann man an dieser Möglichkeit nicht zweifeln, insbesondere noch, da Obermeyer und Pick (11) gezeigt haben, dass es ausser der artspecifischen Gruppe andere specifische Antikörper auslösende Gruppen giebt, wie sie etwa durch Nitrirung, Jodirung u. a. erhalten werden, für die dann die Artspecifität keine Rolle mehr spielt. Seither sollte gerade die Klinik mehr auf Organspecifität und Aehnliches fahnden, oder auf pathologische Specifitäten, die etwa bedingt sind durch Abweichungen des Eiweisses vom physiologischen Typus (Abartung). Welches auch der Körper sein mag, der nach unserer Ansicht bei der Phosphorvergiftung einen Antikörper erzeugt, und dann in der Leber vorhanden ist, er geht aus dem Organismus selbst hervor, er ist kein artfremder Stoff, wie etwa die Bakterien oder die Syphilisstoffe oder irgend ein artfremdes Eiweiss, sondern er tritt auf im eigenen, nichtinficirten Organismus. Es handelt sich nach unserer Hypothese um ein Autoantihämolysin. Darauf gerade möchten wir Gewicht legen. So schöne Erkenntnisse die Immunitätslehre gerade für die Infectionskrankheiten gebracht hat, das Wesen und Wirken der Antikörper bezieht sich, man kann geradezu sagen, vielleicht nur im Nebenamte, auf den Infect, auf die krankheitserregenden, ja selbst auf die artfremden Körper überhaupt. Ist doch, wenigstens nach Ehrlich's genialen Vorstellungen, die Verwandtschaft der Receptoren zur Nahrung ganz analog wie die zu den Giften. Da wir aber wissen, dass die Nahrungsstoffe nach dem Passiren der Darmwand ihre artfremden Eigenschaften im Allgemeinen eingebüsst haben, (die Ausnahmen sind uns bekannt), so wird man auch für die arteigenen Körper Gesetze annehmen müssen, die den Vorgang der

Digitized by Google

Assimilation und Dissimilation regeln, und die vielleicht zum grossen Theil die gleichen sind, welche die Immunitätslehre auf dem Gebiet der Infectionskrankheit bereits aufgedeckt hat. Uns liegt daran, gerade beim Ablauf pathologischer Processe, die nichts mit einem Infect zu thun haben, auf das Vorkommen von Antikörpern hingewiesen zu haben. Vielleicht gewährt dieses Forschungsgebiet noch einmal wichtige Einblicke zum Verständniss des Intermediärstoffwechsels überhaupt.

Bisher konnten alle beschriebenen Complementfixationen zurückgeführt werden auf Antikörper, ausgelöst durch körperfremde Antigene, durch Bakterien bezw. durch Syphiliserreger, d. h. durch Inficirung mit Mikroorganismen oder andererseits durch Behandlung mit artfremdem Eiweiss, ja selbst artfremden Albumosen und Glykogenen. Unsere Untersuchungen weisen, wie wir meinen, darauf hin, dass auch die eigenen Organe, wenn pathologische Processe in ihnen ablaufen, Antigene liefern können, welche Antikörper auslösen. In diesem Sinne ist von uns für die Phosphorvergiftung das Auftreten eines Antikörpers wahrscheinlich gemacht. Bei der Urämie, einer Menge anderer Krankheiten und namentlich der Carcinomatose konnten ebenfalls von uns Antikörper nachgewiesen werden. Manches spricht dafür, dass auch die Antikörper bei Lues nicht directe Spirochätenstoffe sind, sondern pathologische Producte des Organismus selbst. Mag für die anderen Krankheiten der Einwand noch berechtigt sein, dass es sich nicht um einen durch Selbstimmunisirung entstandenen Antikörper handele, sondern um etwas, was aus den parenchymatösen Organen ausgeschwemmt sei und complementabsorbirend oder complementbindend wirke, für die Phosphorvergiftung glauben wir unsere Hypothese des immunisatorischen Entstehungsmodus im Auftreten der Antikörper durch unsere Resultate gestützt zu haben.

Litteratur.

1. von Bergmann und Keuthe, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. III. S. 255.
2. Neisser und Friedemann, Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 29.
3. Abbot und Bergey, Centralbl. f. Bakt. Bd. 32. 1902.
4. Ehrlich und Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. 1901.
5. Metschnikoff, Centralbl. f. Bakt. Bd. 29. 1901.
6. Bendivegna und Carini, Lo Sperimentale. Vol. LIV. 1890.
7. Laqueur, Festschrift für Salkowski. 1905.
8. Miachaelis und Fleischmann, Medicin. Klinik. 1906. No. 1 und Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 58. H. 5 u. 6.
9. Moreschi, Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 37.
10. Wassermann und Citron, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. Bd. IV.
11. Obermeyer und Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1906. No. 12.

Digitized by Google

LI.

Aus der II. medicinischen Klinik und dem hygienischen Institut der Universität Berlin.

Weitere Untersuchungen über den parenteralen Eiweissstoffwechsel, Immunität und Ueberempfindlichkeit.

Von

Dr. **Ulrich Friedemann** und Dr. **S. Isaac.**

Es darf als eine wohlbegründete Anschauung angesehen werden, dass dem Darm nicht lediglich die Aufgabe zufällt, die Nährstoffe in eine leicht resorbirbare Form überzuführen, sondern dass er auch durch weitgehende Spaltungen und Synthesen das Nährmaterial für die Körperzellen in besonderer Weise vorzubereiten hat. Diese vertiefte Erkenntniss der Darmfunctionen verdanken wir in gleicher Weise den Fortschritten auf den Gebieten der physiologischen Chemie wie der Immunitätslehre. Die durch Arbeiten von Cohnheim, Löwi u. a. begründete Auffassung, nach der im Darmkanal eine weitgehende Spaltung der Eiweisskörper bis zu den einfachen Aminosäuren stattfindet, macht die Annahme auch umfangreicher Synthesen geradezu nothwendig, und die Arbeiten der Fischer'schen Schule, insbesondere von Abderhalden zeigten, in wie ausserordentlichem Maasse der Darm befähigt ist, Eiweisskörper von durchaus abweichender Zusammensetzung in das den Körperflüssigkeiten eigene Eiweiss umzuwandeln.

Auf der anderen Seite hatten die Erfahrungen auf dem Immunitätsgebiet gezeigt, dass die Einführung fremder Eiweisskörper in die Blutbahn auf die Dauer kein gleichgültiger Vorgang für den Körper ist, sondern schwere Krankheitserscheinungen, sogar den Tod herbeiführen kann. Zum mindesten beweist die Entstehung der specifischen Antikörper eine Abartung des Zellstoffwechsels, welche aus den Grenzen physiologischer Vorgänge heraustritt. Eine Umwandlung oder Zerstörung dieser körperfremden Gruppen musste daher bei der Ernährung vermuthet werden und fand in den Versuchen über den Einfluss der Verdauungsfermente auf die präcipitinogenen Eigenschaften der Einweisskörper eine experimentelle Stütze. [Michaelis u. Oppenheimer[1]), P. Th. Müller, Obermayer u. Pick u. a.]

---

1) Arch. f. Anatomie u. Physiol. 1902. Suppl. S. 398. Hofm. Beiträge. Bd. IV. S. 259.

Digitized by Google

Die Frage, ob auch Eiweissstoffe, welche dem Körper nicht auf dem gewöhnlichen Wege durch den Darmcanal, sondern mit Umgehung desselben zugeführt werden, als Nährmaterial benutzt werden, hat schon frühzeitig aus rein practischen Gesichtspunkten die medicinische Wissenschaft beschäftigt. Dass aber ein grundsätzlicher Unterschied in der Benutzung arteigner und artfremder Eiweisskörper bestehen könnte, diese Erkenntniss wurde erst auf Grund der Differenzen gewonnen, welche die biologische Methode zwischen chemisch ganz ähnlichen Eiweissstoffen aufgedeckt hat. Insbesondere musste es fraglich erscheinen, ob denn die Körperzellen überhaupt im Stande seien, ein nicht durch die Darmthätigkeit genügend vorbereitetes und dadurch arteigen gemachtes Eiweiss zu zersetzen.

Diese Frage glaubte Hamburger[1]) wenigstens für einige Eiweisskörper auf Grund seiner Untersuchungen verneinen zu müssen. Dieser Autor injicirte Kaninchen subcutan verschiedenartige artfremde Eiweissstoffe und untersuchte mit Hilfe der biologischen Reaction, wie lange dieselben in der Blutbahn nachweisbar sind. Es stellte sich heraus, dass Milch und Eiereiweiss ziemlich schnell verschwinden, während Pferdeserum mehrere Tage in unveränderter Menge nachweisbar war. Hamburger zog daraus den Schluss, dass Milch und Eiereiweiss assimilirt, Pferdeserum hingegen von den Körperzellen nicht zersetzt werde. Wurden hingegen die Kaninchen gegen Pferdeserum immunisirt, so verschwand bei einer neuerlichen Injection das Serum rasch aus der Blutbahn. Diese Feststellung deutete Hamburger in dem Sinne, dass bei der Immunisirung die Körperzellen die Fähigkeit gewinnen, nunmehr auch artfremdes Eiweiss direct zu zerstören.

Gegen diese Schlussfolgerung kann nun der Einwand erhoben werden, dass das Verschwinden des fremden Eiweisses aus der Blutbahn nicht auf eine Verwerthung desselben im Stoffwechsel, also auf einen Abbau bezogen zu werden braucht, sondern dass es sich hier möglicherweise um eine Vertheilung der fremden Eiweisstoffe auf bestimmte Organe oder Zellen handeln könne. Ist es doch bekannt, dass die Toxine nach der Injection ausserordentlich schnell aus der Blutbahn verschwinden, und trotzdem durch den Thierversuch noch lange Zeit in den giftempfindlichen Organen nachweisbar sind. Auch konnte es sich um eine Absättigung der Antigene durch die in den Organen befindlichen Antikörper handeln. Auf weitere principielle Einwände werden wir später zu sprechen kommen. Einen Aufschluss über die weiteren Schicksale der fremden Eiweisskörper nach ihrem Verschwinden aus der Blutbahn vermag daher die biologische Methode allein nicht zu geben. In einer[2]) vor mehr als zwei Jahren erschienenen Mittheilung hatten wir den Versuch unternommen, dieser Frage durch eine Untersuchung der Stickstoffbilanz nach parenteralen Eiweissinjectionen näher zu treten, in der Erwartung, dass ein Eingreifen der injicirten Eiweissstoffe in den Stoffwechsel in einer Aenderung der gesammten Stickstoffausscheidung zum Ausdruck kommen müsse. Da die Anschauung wohl begründet und allgemein anerkannt ist, dass die

1) Arteigenheit und Assimilation. Leipzig-Wien. 1903.
2) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie. Bd. I.

Digitized by Google

Antikörperbildung in die Zellen zu verlegen sei, der Vorgang der Immunisirung also eine Aenderung im Zellstoffwechsel bedeutet, durften wir erwarten, dass irgend welche Beziehungen zwischen den Immunitätsreactionen und den dabei stattfindenden Stoffwechselvorgängen bestehen würden.

In der That konnten wir feststellen, dass auf constanter N-Ausscheidung befindliche Ziegen nach Injectionen von Eiereiweiss nicht mit einer Mehrausscheidung von N im Harn reagirten, während nach vollzogener Immunisirung eine starke Vermehrung der Stickstoffausfuhr zu constatiren war. Auf die Deutung dieser Erscheinung werden wir später zurückkommen und wir wenden uns vielmehr zu einem zweiten Punkt, der eine experimentelle Inangriffnahme möglich erscheinen liess. Nach unseren Beobachtungen und denen anderer Autoren sind Hunde nicht befähigt, Präcipitine zu bilden, während Kaninchen, aber auch Ziegen dazu geeignet sind. Wir untersuchten daher, ob Hunde und Ziegen etwa parenteral zugeführtes Eiweiss in verschiedener Weise im Stoffwechsel verwerthen. Auf Grund dieser Versuche glaubten wir uns zu dem Schluss berechtigt, dass in der That eine Beziehung zwischen der Präcipitinbildung und dem parenteralen Eiweissstoffwechsel bestehe: Wir machten die Annahme, dass nur solche Thiere Präcipitine bilden, welche artfremdes Eiweiss nicht direct zu zersetzen vermögen, während bei Hunden die Körperzellen diese Fähigkeit behalten hätten.

Nun hat aber die ganze Frage nach der Assimilirbarkeit artfremden Eiweisses nur dann eine Berechtigung, wenn es wirklich ein artfremdes Eiweiss giebt, d. h. wenn die mit Hilfe der biologischen Reaction aufgedeckten Differenzen in den Körperflüssigkeiten verschiedener Thierspecies wirklich auf chemische Unterschiede im Bau der Eiweisskörper selbst zurückgeführt werden können. Dieser ebenso allgemein angenommenen wie bisher unbewiesenen Annahme war Hamburger bei seinen Deductionen gefolgt und auch wir hatten sie in unserer ersten Mittheilung unseren Betrachtungen zu Grunde gelegt.

Bei der Fortsetzung unserer Arbeiten stiessen wir aber auf Thatsachen, über die wir in unserer zweiten Mittheilung[1]) bereits berichteten und die uns schwerwiegende Zweifel an der Richtigkeit obiger Annahme aufkommen liessen. Bei einem Vergleich der Stoffwechseluntersuchungen mit den Ergebnissen der biologischen Methode ergab sich eine derartige Unstimmigkeit der Resultate, dass wir schon damals die Vermuthung aussprachen, das Eiweiss sei möglicherweise mit den durch die specifische Reaction nachweisbaren Stoffen nicht identisch.

Wir haben uns daher entschlossen, bei der Fortsetzung unserer Arbeiten die Frage nach der Assimilirbarkeit artfremden Eiweisses in ihrer ursprünglichen Form zunächst bei Seite zu lassen, um vielmehr auf Grund eines möglichst grossen experimentellen Materials die Bedingungen festzustellen, von denen einerseits die N-Ausscheidung nach Eiweissinjectionen, andererseits das Verschwinden der präcipitablen Substanz aus dem Blutstrom beherrscht wird.

1) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie. Bd. III.

Digitized by Google

Durch vielfältige Erfahrungen auf biologischem Gebiet, namentlich aus den Forschungen über den Chemismus der pflanzlichen Zelle ist es festgestellt, dass die Eignung einer Substanz als Nährstoff nicht allein durch ihre chemische Constitution, sondern auch durch die Bedürfnisse der sich ernährenden Zelle und durch die Gegenwart anderer Nährstoffe bedingt wird. Im Organismus des Warmblüters wird nach den grundlegenden Arbeiten Rubner's, wenigstens bei tieferen Temperaturen und nicht zu reichlicher Kost, die Einbeziehung der Nährstoffe in den Stoffwechsel in erster Linie durch das Bestreben geregelt, die zur Erhaltung der Körpertemperatur nöthigen Calorien zu erzeugen. Es war daher auch bei der Erforschung des parenteralen Eiweissstoffwechsels nöthig, zu untersuchen, in welcher Weise Stickstoffumsatz und Verweilen der präcipitinogenen Substanz durch den Ernährungszustand der Versuchsthiere und durch die gleichzeitig per os gereichte Nahrung beeinflusst werden. Ferner war zu untersuchen, ob sich arteigene und artfremde Eiweisskörper und unter diesen wieder die einzelnen Arten (Eiereiweiss, Serum, Casein etc.) verschieden verhielten. Schliesslich musste auf Grund unserer früheren Versuche auch auf die Species der Versuchsthiere Rücksicht genommen werden. Nach Mittheilung dieser Thatsachen werden wir dann auch auf die Bedeutung der Immunitätsreactionen bei diesen Vorgängen zu sprechen kommen.

Da wir aus äusseren Gründen genöthigt sind, unsere Untersuchungen abzuschliessen, so theilen wir im Folgenden die Ergebnisse unserer Versuche mit, wenn wir uns auch bewusst sind, dass wir von einer vollständigen Beantwortung aller vorliegenden Fragen noch entfernt sind. So wäre vor Allem in mancher Hinsicht eine Ergänzung der Untersuchungen des N-Umsatzes durch Bestimmungen des Gesammtstoffwechsels sehr zu wünschen. Es ist jedoch zu bedenken, dass alle Fragen, die für den physiologischen Stoffwechsel Interesse besitzen, auch für den parenteralen Stoffwechsel Bedeutung haben, und dass eine erschöpfende Behandlung des Gebietes daher sicherlich noch Jahre beanspruchen würde. Dazu kommt, dass die Untersuchung des parenteralen Stoffwechsels noch durch besondere Schwierigkeiten der Versuchstechnik ausserordentlich complicirt wird. Immerhin hoffen wir, dass unsere Versuche in verschiedenen Fragen des parenteralen N-Umsatzes sowie in der Frage nach der Identität von Eiweiss und präcipitabler Substanz und damit in der Auffassung über die Rolle des artfremden Eiweisses bei parenteraler Zufuhr und die Bedeutung der Immunitätsreactionen in dieser Hinsicht einige Klarheit schaffen werden.

I. Die Aenderungen des Stickstoffumsatzes nach parenteralen Eiweissinjectionen.

A. Versuche an hungernden Thieren.

Im Folgenden sollen die Aenderungen der N-Ausscheidung beschrieben werden, welche nach Injectionen von Eiweiss beobachtet wurden, ohne dass zunächst die Frage erörtert werde, wie diese Aenderungen zu Stande kommen. Bei der Anordnung der Versuche werden wir den Ernährungszustand der Thiere zu Grunde legen und mit den Versuchen an hungernden Thieren beginnen.

Digitized by Google

Schon in der 1. Mittheilung haben wir über Versuche berichtet, in denen wir in Bestätigung älterer Arbeiten Forster's feststellen konnten, dass hungernde Hunde bei constanter N-Ausscheidung die Injection von Eiereiweiss und Pferdeserum mit einer Vermehrung des Harnstickstoffs (vorwiegend des Harnstoffs) beantworten, welche ungefähr dem injicirten N entspricht. Wir verweisen deshalb auf Tabelle I—V unserer ersten Mittheilung. Da der Einwand nicht ganz unberechtigt erscheinen möchte, dass die Vermehrung des Harnstickstoffs auf eine Ausschwemmung von N-haltigem Material durch die zugeführte Wassermenge zurückgeführt werden könnte, so haben wir diese Möglichkeit durch einen besonderen Versuch geprüft. Das Experiment wurde in der Weise angestellt, dass der Hund, nachdem er im Hunger auf eine gleichmässige N-Ausscheidung gelangt war, täglich 200 ccm einer isotonischen Kochsalzlösung und dann erst 200 ccm Pferdeserum erhielt. (Tabelle I.)

Tabelle I.

Hund, Gewicht 6 kg, hungert seit 5. 5. 06.

Datum	Harnmenge	Harn-N	Bemerkungen.
13. 5.	110	2,27	200 ccm = 0,85 proc. ClNa-Lösung subcutan.
14. 5.	115	2,27	do.
15. 5.	90	2,38	do.
16. 5.	110	2,32	Subcutan-Injection 200 ccm Pferdeserum = 2,05 g N.
17. 5.	120	3,20	200 ccm ClNa wie oben.
18. 5.	400	3,00	do.
19. 5.	95	2,72	do.
20. 5.	70	1,91	do.
21. 5.	70	1,90	do.

Der gesammte ausgeschiedene N in den 3 Tagen der Vorperiode betrug 6,97 g, in der 3tägigen Versuchsperiode 8,92 g. Es erscheint also ein Plus von ungefähr 2 g N im Harn, während der injicirte N 2,05 betrug. Dieser Versuch lehrt, dass das Resultat ganz das gleiche ist, als wenn die vorhergehenden Kochsalzinjectionen unterblieben wären. Die N-Vermehrung ist also nicht auf die zugeführte Flüssigkeitsmenge, sondern auf die parenterale N-Zufuhr zurückzuführen.

Weiterhin untersuchten wir, ob die Zufuhr des artgleichen Eiweisses den gleichen Einfluss auf den N-Umsatz ausübt, wie die fremden Eiweisses. Zu diesem Zweck wurde einem auf constanter Hungerausscheidung befindlichen Hund 190 ccm Hundeserum subcutan zugeführt. (Tabelle II.)

N-Ausscheidung der 3tägigen Vorperiode: 10,85 g, der 3tägigen Versuchsperiode: 15,41 g. N-Vermehrung = 4,56 g, zugeführter N = 1,69 g.

Die subcutane Zufuhr arteigenen Serums hat also ebenfalls eine Steigerung der N-Zersetzung zur Folge. Warum dieselbe in diesem Falle sogar die N-Zufuhr so stark übertraf, ist einer Erklärung vorläufig nicht zugängig, für einige später zu erörternde theoretische Fragen aber von grossem Interesse.

Digitized by Google

Tabelle II.
Schäferhund, Gewicht 14 kg, hungert seit 13. 4. 06.

Datum	Harnmenge.	Harn-N	Bemerkungen.
23. 4.	200	3,96	—
24. 4.	140	3,53	—
25. 4.	120	3,43	—
26. 4.	100	3,49	—
27. 4.	150	3,93	Subcutan-Injection 190 ccm Hundeserum = 1,69 g N.
28. 4.	350	5,51	—
29. 4.	300	5,84	—
30. 4.	120	4,06	—
1. 5.	120	3,66	—
2. 5.	170	4,31	—

Fassen wir unsere Versuche an hungernden Hunden zusammen, so kommen wir zu dem Schluss, dass auf constanter N-Ausscheidung befindliche hungernde Hunde parenterale Eiweisszufuhr stets mit einer Steigerung der Eiweisszersetzung beantworten, gleichgültig, ob man arteigenes oder artfremdes Serum oder Eiereiweiss zuführt.

Diese Vermehrung der N-Ausfuhr entspricht in den meisten Fällen der zugeführten Stickstoffmenge, kann dieselbe jedoch nicht unerheblich überschreiten.

Wir gehen nunmehr zu den Versuchen an der hungernden Ziege über. In unserer ersten Mittheilung hatten wir bereits über einen Versuch in dieser Richtung berichtet. Wir waren dabei jedoch auf ausserordentliche technische Schwierigkeiten gestossen. Die Harnabsonderung der hungernden Ziege war eine so geringe, dass wir gezwungen waren, stets den Urin von zwei Tagen zu sammeln und zu untersuchen, aber auch bei diesem Vorgehen waren eindeutige Resultate nicht zu erwarten und wir sahen uns daher gezwungen, die Versuche an hungernden Ziegen aufzugeben.

Es ist nun gelungen, diese Schwierigkeit dadurch zu umgehen, dass die Versuchsthiere täglich eine Injection von 200 ccm einer isotonischen Kochsalzlösung erhielten. Bei diesem Vorgehen wird reichlich Harn secernirt, und die N-Ausscheidung ist eine für die Versuche ausreichend constante. (Tabelle III.)

Tabelle III.
Weisse Ziege, Gewicht 18 kg, hungert seit 16. 5. 06.

Datum	Harnmenge	Harn-N	Nicht coagulabler N	Coagul. N	Bemerkungen.
26. 5.	400	4,14	—	—	200 ccm ClNa-Lösung subcutan.
27. 5.	225	3,12	—	—	do.
28. 5.	210	3,80	—	—	Injection 120 ccm Eiereiweiss = 2,30 g N
29. 5.	225	5,56	5,18	0,38	200 ClNa wie oben.
30. 5.	275	3,50	3,29	0,21	do.
31. 5.	250	4,87	4,70	0,17	do.

Digitized by Google

Als Maass der eingetretenen N-Zersetzung sehen wir bei diesem Versuch lediglich den nicht coagulablen Stickstoff an und ziehen deshalb den N des ausgeschiedenen Eiweisses ab. N-Ausscheidung der Vorperiode: 11,06 g, der Versuchsperiode: 13,17 g. Plus: 2,1 g. Zugeführter N: 2,3 g.

Dieser Versuch zeigt, dass bei der hungernden Ziege in gleicher Weise wie beim Hund die Injection von Eiereiweiss eine Steigerung der N-Zersetzung zur Folge hat.

Ein weiterer Versuch wurde nun in der gleichen Weise angestellt, nur dass statt Eiereiweiss 280 ccm Ziegenserum eingespritzt wurden. (Tabelle IV.)

Tabelle IV.

Schwarze Ziege, Gewicht 20 kg, hungert seit 13. 4. 06.

Datum	Harnmenge	Harn-N	Bemerkungen
22. 4.	700	5,75	200 ccm 0,85 proc. ClNa-Lösung subcutan.
23. 4.	200	4.14	do.
24. 4.	160	3,67	do.
25. 4.	200	4,87	do.
26. 4.	150	3,88	do.
27. 4.	130	3,95	Injection 280 ccm Ziegenserum = 2,92 g N subcut.
28. 4.	150	3,74	200 ccm ClNa wie oben.
29. 4.	240	5,59	do.
30. 4.	200	4,61	do.

N-Ausfuhr: Vorperiode (3 Tage) . . . 12,7 g,
Versuchsperiode (3 Tage) . 13,94 g,
Plus . . . . . 1,24 g,
Injicirter N . . . . . 2,92 g.

Auch die Injection von artgleichem Serum ruft also bei Ziegen vermehrten N-Umsatz hervor, wenn das Plus auch hinter der zugeführten N-Menge zurückbleibt. Der Einfluss der Injection erhellt aber sehr deutlich aus dem starken Emporschnellen der N-Ausscheidung am 2. Tage nach der Injection.

Wir kommen daher zu dem Schluss, dass bei Hunden wie bei Ziegen im Hungerzustand Eiweissinjectionen die Stickstoffzersetzung steigern. Principielle Unterschiede, welche durch die Art der verwendeten Eiweisskörper oder durch die Thierspecies bedingt wären, bestehen im Hungerzustand nicht.

B. Einfluss der Ernährung auf den Stickstoffumsatz nach parenteralen Eiweissinjectionen.

Nachdem das Verhalten des Stickstoffumsatzes bei hungernden Thieren festgestellt war, gingen wir nun daran, den Erfolg der Eiweissinjectionen bei im Stickstoffgleichgewicht befindlichen Thieren zu studiren. Da bei Hunden die Gesetze, welche das N-Gleichgewicht beherrschen, sehr gut bekannt sind, so durften wir hoffen, auf diesem Wege zu er-

Digitized by Google

fahren, ob der parenterale Eiweissstoffwechsel durch die gleichen Gesetzmässigkeiten beherrscht wird. Wird einem im N-Gleichgewicht befindlichen Hund in der Nahrung Eiweiss zugeführt, so steigt im Allgemeinen die Eiweisszersetzung. Die Vermehrung der N-Ausscheidung bleibt zunächst hinter der Zufuhr zurück und erst nach einigen Tagen stellt sich ein neues Gleichgewicht mit höherer N-Ausscheidung ein. Eine Steigerung des Gesammtstoffwechsels braucht bei nicht zu reichlicher Ernährung nicht einzutreten, sondern es wird nur eine isodyname Menge von Fett durch das zugeführte Eiweiss vor der Zersetzung geschützt (Rubner). Ein besonderer Fall tritt dann ein, wenn das Stickstoffgleichgewicht unter reichlicher Beigabe von Kohlehydraten in der Nahrung erreicht war. In diesem Falle braucht eine Eiweisszufuhr nicht von einer vermehrten Eiweisszersetzung gefolgt zu sein, da die leicht verbrennlichen Kohlehydrate das Calorienbedürfniss des Organismus decken und das Eiweiss vor der Verbrennung schützen.

In den folgenden Versuchen sind wir nun der Frage näher getreten, inwieweit diese allgemein anerkannten, die Grundlagen der Ernährungsphysiologie bildenden Lehren auch für den parenteralen Eiweissstoffwechsel Gültigkeit besitzen.

Wir beginnen mit den Versuchen im Stickstoffgleichgewicht bei reichlicher Kohlehydratkost, über die wir bereits in unserer ersten Arbeit berichteten, die jedoch der Vollständigkeit halber hier mit aufgeführt seien. (Tabelle V.)

Tabelle V.

Hund, Gewicht 9,7 kg, erhält ausschliesslich Kartoffelbrei.

Datum	Gesammt-N im Harn	Nicht coagulabler N	Coagulabler N	Bemerkungen.
29. 1. 05	2,33	—	—	500 g Kartoffelbrei pro die.
31. 1. 05	2,54	—	—	—
2. 2. 05	2,30	—	—	—
3. 2. 05	3,24	2,88	0,36	Injection von 100 ccm Eiereiweiss = 1,92 g N.
4. 2. 05	2,91	2,56	0,35	—
5. 2. 05	2,52	2,39	0,13	—

Nehmen wir wieder als Maass der N-Ausscheidung lediglich den nicht coagulablen Stickstoff, so ergiebt sich:

Vorperiode (3 Tage) . .	7,17 g	N,
Versuchsperiode (3 Tage)	7,83 g	„
Plus	0,66 g	„
N-Zufuhr	1,92 g.	

Die Steigerung der N-Zersetzung ist also eine viel kleinere, weit geringer als bei den hungernden Hunden. Sehr viel eclatanter fiel aber der Versuch aus, nachdem der Hund längere Zeit hindurch nur mit Kartoffeln ernährt worden war. (Tabelle VI.)[1])

1) Der Hund hatte inzwischen mehrfach Injectionen von Eiereiweiss erhalten, ohne dass es aber zum Auftreten von Präcipitinen gekommen wäre.

Digitized by Google

Tabelle VI.
Hund wie in Tabelle V. 500 g Kartoffelbrei

Datum	Harnmenge	Gesammt-N im Harn	Nicht coagulabl. N	Coagulabl. N	Bemerkungen
1. 3. 05	450	1,78	—	—	—
3. 3. 05	600	2,10	—	—	—
4. 3. 05	600	1,99	—	—	Injection von 120 ccm Eiereiweiss = 1,95 g N.
5. 3. 05	400	2,15	1,73	0,42	—
6. 3. 05	500	2,39	2,10	0,29	—
7. 3. 05	600	2,24	2,24	Spuren	—
11. 3. 05	600	2.18	—	—	—
12. 3. 05	400	2,12	—	—	—
13. 3. 05	500	2,10	—	—	Injection von 120 ccm Eiereiweiss = 1,75 g N.
14. 3. 05	200	1,61	1,51	0,10	—
15. 3. 05	330	2,14	2,07	0,07	—
16. 3. 05	880	2,19	2,19	Spuren	—

Bei der ersten Injection ergab sich:

Vorperiode (3 Tage) . . 5,87 g N,
Versuchsperiode (3 Tage) 6,07 g „
Plus . . . . . 0,2 g „
N-Zufuhr . . . . . 1,95 g.

Eine nennenswerthe Vermehrung der N-Ausscheidung hatte also nicht stattgefunden.

Zweite Injection:

Vorperiode (3 Tage) . . 6,40 g N,
Versuchsperiode (3 Tage) 5,77 g „
Plus . . . . . —0,63 g „
N-Zufuhr . . . . . 1,75 g.

Es hatte also nicht nur keine Vermehrung, sondern eine nicht unbeträchtliche Verminderung der Ausscheidung stattgefunden.

Das Resultat dieser Versuche lässt sich dahin zusammenfassen, dass Kohlehydrate bei der parenteralen Eiweisszufuhr in gleicher Weise wie bei der Ernährung mit Eiweiss die Vermehrung der N-Ausscheidung zu verhindern vermögen.

In den folgenden Versuchen wurde das Stickstoffgleichgewicht bei kohlehydratfreier Kost hergestellt. Nachdem Gleichgewicht eingetreten war, erhielt der Hund eine Injection von 160 ccm Hundeserum. (Tabelle VII.)

Vorperiode (4 Tage) . . 16,08 g N,
Versuchsperiode (4 Tage) 18,07 g „
Plus . . . . . 2,00 g „
N-Zufuhr . . . . . 1,37 g.

Im N-Gleichgewicht bei kohlehydratfreier Kost und einer N-Ausscheidung von ungefähr 4 g ruft also eine Eiweissinjection ebenfalls eine

Digitized by Google

Tabelle VII.

Hund, Gewicht 12 kg, Erhält täglich 120 g Pferdefleisch und 50 g Speck.

Datum	Harnmenge	Harn-N	Nahrungs-N	N-Bilanz
29. 5. 07	250	4,20	4,14	Einnahme: 20,70
30. 5. 07	270	4,08	4,14	Ausfuhr im:
31. 5. 07	230	4,10	4,14	Harn / Koth*) 20,28
1. 6. 07	150	4,11	4,14	+ 0,42 g N
2. 6. 07	190	3,79	4,14	+ 0,08 g N pro die
2. 6. subcutane Injection von 160 ccm Hundeserum = 1,37 g N.				
3. 6. 07	290	4,65	4,14	Einnahmen: per os / parent. 17,93**)
4. 6. 07	350	5,16	4,14	Ausgeführt: 19,07
5. 6. 07	190	4,46	4,14	— 1,14 g N
6. 6. 07	300	3,80	4,14	— 0,28 g pro die
7. 6. 07	250	3,16	4,14	Einnahme: 20,70
8. 6. 07	230	3,27	4,14	Ausgabe: 16,86
9. 6. 07	250	3,38	4,14	+ 3,84 g N
10. 6. 07	230	3,37	4,14	= 0,76 g pro die
11. 6. 07	230	3,68	4,14	
11. 6. subcutane Injection von 175 ccm Pferdeserum = 1,71 g N.				
12. 6. 07	320	4,42	Frisst nicht	
13. 6. 07	—	—	„	
14. 6. 07	—	—	„	Tod des Thieres

*) Während der ganzen Zeit, 29. 5. bis 11. 6. hatte der Hund keinen Koth, bis am Tage vor dem Tode, der nicht auf N-Gehalt untersucht wurde.

**) Im Text ist die Berechnung in Analogie mit den früheren Versuchen etwas anders.

Steigerung der N-Zersetzung hervor, in ähnlicher Weise wie das bei der Ernährung bekannt ist. Ein Unterschied besteht allerdings insofern, als die Vermehrung des Harnstickstoffs hier die zugeführte N-Menge übertrifft, während bei der Ernährung die N-Ausscheidung anfänglich hinter der Zufuhr zurückbleibt. Da wir jedoch über eine grössere Versuchsreihe nicht verfügen, so wollen wir auf diese Differenzen kein grosses Gewicht legen.

Wenn der Stickstoff des parenteral zugeführten Eiweisses in der That in der gleichen Weise in den Stoffwechsel eingreift, wie der mit der Nahrung zugeführte, so muss es gelingen, einen Hund im N-Gleichgewicht zu erhalten, wenn man ihm nach eingetretenem Gleichgewicht den Stickstoff in der Nahrung entzieht und ihm denselben subcutan als Eiweiss zuführt. Besonders im Hinblick auf die practisch so wichtige Frage der subcutanen Ernährung mit Eiweiss musste es von grösstem Interesse erscheinen, ob es möglich ist, den Organismus durch subcutane Injectionen von körperfremden Eiweiss im N-Gleichgewicht zu halten. Da die Möglichkeit einer subcutanen N-Zufuhr eine begrenzte ist, versuchten wir den Hund mit möglichst geringen N-Mengen ins Gleichgewicht zu setzen, indem wir sein Calorienbedürfniss zum Theil durch Fett deckten.

Digitized by Google

Dieser mehrfach unternommene Versuch erwies sich jedoch als undurchführbar, weil sich nach den Injectionen von Eiereiweiss oder fremdartigem Serum bei den im N-Gleichgewicht befindlichen Hunden schwere Krankheitserscheinungen einstellten, welche meist unter extremer Muskelschwäche in wenigen Tagen zum Tode führten. Auf diese äusserst merkwürdige Erscheinung werden wir weiter unten ausführlich zu sprechen kommen. Hier sei nur so viel bemerkt, dass die Hunde in Folge der Erkrankung nicht frassen und dadurch die Durchführung des Versuches vereitelt wurde. (Vergl. Schluss der Tabelle VII und die Versuche im letzten Abschnitt dieser Arbeit.)

Weit weniger sind wir über die Gesetze des Stickstoffumsatzes bei Pflanzenfressern unterrichtet. Es hat dies wohl darin seinen Grund, dass in Folge des ausserordentlich langen Darmes die Resorption der Nährstoffe eine weniger geregelte ist. Vor allem ist es lange nicht in dem Maasse wie bei Hunden möglich, die Thiere auf eine willkürlich gewählte Kost zu setzen. So macht die Zufuhr grösserer Eiweissmengen ohne gleichzeitige Verfütterung von Kohlehydraten und Cellulose fast unüberwindliche Schwierigkeiten. Daher ist ein Vergleich zwischen den grossen Pflanzenfressern einerseits und dem Hunde andererseits mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

Im Folgenden wollen wir nun über Versuche berichten, welche wir an Hammeln und Ziegen im Stickstoffgleichgewicht angestellt haben, um auch bei diesen Thieren Aufschluss über den Ablauf des parenteralen Eiweissstoffwechsels in diesem Ernährungszustande zu gewinnen.

Wir verfügen über zwei grössere Versuchsreihen an Hammeln, in denen die genaue analytische Bestimmung aller Ein- und Ausgaben während der ganzen Versuchsdauer die Gewähr dafür bot, dass diese Thiere sich thatsächlich im N-Gleichgewicht befanden oder doch nur ganz geringe Mengen N retinirten. In mehreren anderen Versuchen haben wir uns nur durch Vergleich der Ein- und Ausgaben zu Beginn des Versuches davon überzeugt, dass diese Thiere sich mit der gewählten Nahrung eingestellt hatten.

Die Thiere befanden sich in einem grossen Stoffwechselkäfig und trugen den zu derartigen Versuchen oft benutzten Apparat, welcher gestattet, in einem Trichter und Kothbeutel Harn und Koth getrennt und quantitativ aufzufangen. Bei den Ziegen mussten wir auf dieses Verfahren verzichten, weshalb auch hier Bilanzbestimmungen in exacter Weise nicht möglich waren. Diese Versuche kosteten viel Opfer an Geduld und Zeit, da es bei einigen Thieren oft Wochen erforderte, bis wir genügend constante N-Werthe erhielten, die für die in Betracht kommenden relativ kleinen Differenzen unbedingt erforderlich waren[1]).

---

1) Werden die Thiere mit Heu ernährt, so ist es nöthig, ganz besondere Vorsichtsmaassregeln anzuwenden, um vor Irrthümern geschützt zu sein. Da verschiedene Heusorten einen ausserordenlich ungleichen N-Gehalt aufweisen, so ist es nöthig, zu einer Versuchsreihe stets nur eine Portion Heu zu verwenden. Ferner ist es nothwendig, den während des Versuches eintretenden sehr erheblichen Wasserverlust zu berücksichtigen. Wir sind daher in der Weise vorgegangen, dass zu Beginn des Ver-

Digitized by Google

Wir haben auch hier analog den oben mitgetheilten Versuchen an Hunden Injectionen von arteignem und artfremdem Serum sowie von Eiereiweiss gemacht. Zunächst mögen die Versuche mit arteignem Serum besprochen werden (vergl. Tabelle VIII).

Tabelle VIII.
Hammel I, Gewicht 18 kg.

Versuchstag	Harnmenge	Harn-N	Kothmenge in g	Koth-N	Bemerkungen
22. 11. 05	240	3,74	606	3,74	Täglich 700 g Heu = 7,60 g N
23. 11. 05	400	3,64	568	2,48	—
24. 11. 05	200	3,13	624	3,10	—
25. 11. 05	220	3,40	740	4,32	—
26. 11. 05	240	3,33	672	4,17	—
27. 11. 05	240	2,96	565	3,64	—
28. 11. 05	360	3,58	603	3,84	—
29. 11. 05	360	3,80	637	3,60	—
30. 11. 05	300	3,52	602	3,23	140 ccm Hammelserum = 1,20 g N subcut. injicirt.
1. 12. 05	450	3,41	595	3,26	—
2. 12. 05	1060	3,97	621	3,22	—
3. 12. 05	460	3,33	624	3,48	—

In Versuch 8 betrug die N-Ausscheidung:

in der Vorperiode (3 Tage) . . . 10,90,
„ „ Hauptperiode (3 Tage . . 10,71,
Plus 0,19,
N-Zufuhr . . . . . 1,20.

In völlig gleicher Weise verlief ein mit einem anderen Hammel unter denselben Bedingungen angestellter Versuch (siehe Tabelle IX).

Tabelle IX.
Hammel II, Gewicht 22 kg. Erhält täglich 800 g Heu.

Versuchstag	Harnmenge	Harn-N	Bemerkungen.
31. 10. 06	400	3,61	—
1. 11. 06	600	3,01	—
2. 11. 06	500	3,16	Injection von 150 ccm Hammelserum = 1,35 g N
3. 11. 06	340	2,88	—
4. 11. 06	180	2,67	—
5. 11. 06	150	2,91	—

In beiden gab also die Injection arteigenen Serums keinen Anlass zu vermehrter N-Ausscheidung.

Wenden wir uns nunmehr zu den Versuchen mit artfremdem Serum.

---

suches für die ganze Periode die täglichen Rationen abgewogen wurden. Nur so ist es möglich, täglich die gleiche N-Menge zuzuführen.

Digitized by Google

Tabelle X.

Schwarze Ziege, Gewicht 18,4 kg. Erhält täglich 100 g Kleie, 150 g Hafer = 5,17 g N, 1000 ccm H_2O.

Datum	Harnmenge	Gesammt-N im Harn	Bemerkungen
22. 7. 05	780	3,76	—
23. 7. 05	1280	4.31	—
24. 7. 05	720	3,76	—
25. 7. 05	1000	4.32	Injection von 120 ccm Pferdeserum = 1,27 g N subc.
26. 7. 05	900	5,17	—
27. 7. 05	1020	5,00	—
28. 7. 05	960	3,53	—
29. 7. 05	880	3,47	—

Aus Tabelle X geht hervor:

N-Ausscheidung in der 3tägigen Vorperiode . . 12,39,
" " " " Versuchsperiode 13,70,

Plus 1,41,
N-Zufuhr . . . . . 1,27.

Das Pferdeserum hatte also bei der Ziege eine vermehrte N-Ausscheidung zur Folge, deren Höhe ungefähr dem injicirten N entsprach.

Die Injectionen von Hundeserum beim Hammel I ergaben Folgendes (siehe Tabelle XI):

Tabelle XI.

Hammel I. Erhält täglich 750 Heu = 10,20 g N.

Datum	Harnmenge	Kothmenge	Harn-N	Koth-N	Bemerkungen
9. 3. 06	1000	625	5.87	4,59	Bilanz:
10. 3. 06	700	608	5,23	4,90	Einnahme 61,20 g N
11. 3. 06	770	730	5,33	5,32	Harn-N 32,67 g
12. 3. 06	1080	667	5,62	4,55	Koth-N 27,96 g
13. 3. 08	920	693	5,29	5,16	Ausgabe 60,63 g N
14. 3. 06	850	462	5,33	3,44	+ 0,57
					+ 0,09 pro die.
Am 14. 3. Injection von 225 ccm Hundeserum (1/2 Stunde bei 56° erhitzt) = 2,52 g N.					
15. 3. 06	850	482	6,02	3,41	Bilanz:
16. 3. 06	650	650	6,90	4,64	Einnahmen:
17. 3. 06	550	737	6,32	6,61	per os 61,20 g N
18. 3. 06	890	492	6,74	4,12	parenteral 2,52 g N
19. 3. 06	550	714	5,68	5,11	63,72 g N
20. 3. 06	540	682	5.26	4,85	Ausgaben:
					Harn 36,92 g N
					Koth 28,74 g N
					65,66 g N
					= — 1,94
					= — 0,32 g pro die.

Digitized by Google

Aus dem Versuch geht also hervor:

N-Ausscheidung der 5tägigen Vorperide . . .	26,80,
„ „ „ Versuchsperiode .	31,66,
Plus	4,86,
N-Zufuhr	2,52.

In diesem Versuche übertraf die Ausfuhr den eingeführten N um 2,34 g. Es war daher möglich, dass dieser stark vermehrte Eiweisszerfall auf toxische Wirkungen des für Hammelblut stark hämolytischen Serums zu beziehen sei. Das zu den Injectionen benutzte Hundeserum (es stammte von dem gleichen, sehr grossen Thiere) löste Hammelblut noch in einer Menge von 0,1 ccm complet. Wir haben daher in den folgenden Versuchen das Hundeserum durch mehrfache Absorption mit Hammelblut von seinen Amboceptoren gegen letzteres befreit.

Tabelle XII.

Hammel I. Erhält jetzt 650 g Heu = 10,07 g N.

Datum	Harnmenge	Kothmenge	Harn-N	Koth-N	Bemerkungen
27. 3. 06	600	516	5,02	4,23	Einnahme 30,21 g N
28. 3. 06	800	543	5,53	5,36	Harn-N 16,27
29. 3. 06	1270	465	5,72	3,98	Koth-N 13,57
					Ausgaben 29,84
					+ 0,37
					+ 0,12 pro die
Am 29. 3. Injection von 215 ccm amboceptorfreies Hundeserum = 2,00 g N.					
30. 3. 06	500	346	5,46	3,14	Einnahme 40,28 g N
31. 3. 06	1270	579	7,61	5,30	Parenteral 2,00
1. 4. 06	500	355	4,50	3,87	42,28 g N
2. 4. 06	900	450	5,00	4,56	Harn-N 22,57
					Koth-N 16,87
					39,44
					+ 2,84
					+ 0,71 pro die

Es zeigte sich nun Folgendes (siehe Tabelle XII):

N-Ausscheidung der Vorperiode (3 Tage) . .	16,27,
„ „ Versuchsperiode (3 Tage) .	17,57,
Plus	1,30,
Zugeführter N	2,00.

Es zeigte sich jetzt, dass eine Retention von 0,70 g N stattgefunden hatte. Bemerkenswerth ist aber das rapide Ansteigen der Stickstoffausscheidung am zweiten Tage nach der Injection. Betrachten wir als Schluss dieser Versuchsreihe noch Tabelle XIII, so sehen wir bei dem anderen Hammel, dass er auf eine Zufuhr von 120 ccm ebenfalls inactivirten und amboceptorfreien Hundeserums folgende Ausscheidungsverhältnisse darbot:

Digitized by Google

Tabelle XIII.

Hammel II. Erhält pro die 700 g Heu = 9,31 g N.

Datum	Harnmenge	Harn-N	Bemerkungen
23. 5. 05	480	4,20	Kothmenge: 2555 g mit 23,6 g N
24. 5. 05	530	4,95	Einnahme 46,55
25. 5. 05	420	4,65	Harn + Koth 23,60
26. 5. 05	550	4,78	22,80
27. 5. 05	530	4,22	46,40
			+ 0,15 pro Periode
Am 27. 5. Injection: 120 ccm inactivirten amboceptorfreien Hundeserums = 1,20 g N.			
28. 5. 05	350	5,33	—
29. 5. 05	650	5,52	—
30. 5. 05	830	4,76	—
31. 5. 05	560	4,73	—
1. 6. 05	600	4,53	—

3tägige Vorperiode . . . 13,65 g N,
3tägige Versuchsperiode . 15,61 g N,
Plus . . . . . 1,96 g N,
Injection . . . . . 1,20 g N.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Injectionen fremden Serums stets eine vermehrte N-Ausscheidung zur Folge hatte, die in ihrer Intensität jedoch erheblich schwankte.

Im Gegensatz dazu hatten wir in unserer ersten Arbeit mittheilen können, dass Eiereiweiss bei Ziegen im N-Gleichgewicht keine Vermehrung der N-Ausscheidung hervorrief. Das gleiche Resultat erzielten wir in einem weiteren Versuch. Dass aber diese Ergebnisse keine constanten sind, geht aus dem folgenden Versuch hervor (siehe Tabelle XIV):

Tabelle XIV.

Hammel II. Pro die 700 g Heu = 9,31 g N.

Datum	Harnmenge	Harn-N	Bemerkungen
8. 6. 05	360	5,15	—
9. 6. 05	460	5,68	—
10. 6. 05	400	5,54	—
11. 6. 05	350	4,72	—
12. 6. 05	380	5,09	Subcut. Injection von 150 ccm Eiereiweiss = 2,45 g N.
13. 6. 05	400	7,05	—
14. 6. 05	350	6,80	—
15. 6. 05	350	5,76	—

N der 3tägigen Vorperiode = 15,35 g,
„ „ „ „ = 19,51 g,
Plus . . . . . = 4,16 g,
Zugeführter N . . . . = 2,45 g.

Es tritt also auch im N-Gleichgewicht hier eine erhebliche Vermehrung der N-Ausscheidung nach der Injection von Eiereiweiss ein.

Digitized by Google

Worauf diese abweichenden Resultate beruhen, vermögen wir nicht anzugeben. Möglicherweise spielt dabei eine Rolle, dass das letztere Thier schon früher mehrfach mit anderen Eiweisskörpern vorbehandelt worden war. Jedenfalls geht aus unseren Versuchen hervor, dass bei manchen Thieren die Neigung besteht, Eiereiweiss zu retiniren, wenn sie sich im N-Gleichgewicht befinden. Ueberhaupt ergeben die Stoffwechselversuche beim Pflanzenfresser im N-Gleichgewicht keine so constanten Resultate, wie die Hungerversuche oder die Experimente an Hunden. So retinirte Hammel I vom N des eingeführten amboceptorfreien Hundeserums fast 33 pCt., während der 2. Hammel unter den gleichen Versuchsbedingungen eine die Einfuhr um 31 pCt. übertreffende Zersetzung darbot. Offenbar hängen diese Resultate mit der beim Pflanzenfresser grösseren, aber individuell wechselnden Neigung zur Retention zusammen.

Fassen wir jetzt ohne hypothetische Annahme das Resultat unserer Untersuchungen zusammen, so kommen wir zu folgenden Schlüssen:

1. Im Hungerzustand vermag parenteral zugeführtes Eiweiss stets die Eiweisszersetzung zu steigern. Die Vermehrung der N-Ausscheidung erfolgt in gleicher Weise, bei Injection von körpereignem oder artfremdem Serum sowie bei Eiereiweiss. Hunde und Ziegen verhalten sich in dieser Hinsicht gleichartig.

2. Im Stickstoffgleichgewicht verläuft bei Hunden die parenterale Eiweissinjection fast ebenso als wenn das Eiweiss per os verabreicht worden wäre. Kohlehydrate verhindern den vermehrten Stickstoffumsatz, während bei kohlehydratfreier Kost eine vermehrte Eiweisszersetzung auch im N-Gleichgewicht erfolgt.

3. Bei den grossen Pflanzenfressern (Ziegen und Hammeln) liegen die Verhältnisse complicirter. Jedenfalls ist bei der gemischten pflanzlichen Nahrung gelegentlich eine Neigung vorhanden, Stickstoff nach parenteralen Injectionen zu retiniren. Wenn die Resultate auch keine constanten sind, so ist dies Verhalten doch gegenüber den Versuchen im Hungerzustand sehr deutlich ausgeprägt. Von grossem Interesse ist es, dass Verschiedenheiten zwischen artfremdem und arteigenem Serum bestehen, welch' letzteres keine Steigerung der N-Zersetzung hervorrief.

Leider war es uns nicht möglich, Untersuchungen des Gesammtstoffwechsels an unseren Thieren anzustellen, um den Vergleich mit der Ernährung namentlich nach der energetischen Seite hin weiter auszuspinnen. Die Aehnlichkeit des Verhaltens der Stickstoffausscheidung bei enteraler und parenteraler Ernährung ist jedoch bei Hunden eine so grosse, dass wir die Annahme wohl wagen dürfen, dass die energetische Betrachtungsweise des Stoffwechsels, welche durch Rubner's grundlegende Arbeiten in die Physiologie eingeführt wurde, auch auf den parenteralen Stoffwechsel anwendbar ist, dass also die Eiweiss-

Digitized by Google

zersetzung nach Eiweissinjectionen vorwiegend durch die energetischen Bedürfnisse des Organismus geregelt wird.

Auf diese Weise wird es verständlich, dass die Zufuhr leichter verbrennbarer Nährstoffe das Eiweiss vor der Verbrennung schützt, während im Hungerzustand der Organismus zur Bestreitung seines Calorienbedürfnisses jeden ihm dargebotenen Eiweisskörper in den Stoffwechsel hineinbezieht. Bei Pflanzenfressern scheint das Gleiche der Fall zu sein, doch können vorläufig nicht übersehbare Factoren neben dem energetischen anscheinend auch noch in Wirksamkeit treten. Demnach gilt auch für die nicht durch die Darmthätigkeit vorbereiteten artfremden Eiweissstoffe das allgemeine biologische Gesetz, dass die Verwerthung gewisser Substanzen für den Stoffwechsel keine constante Eigenschaft der Zellen ist, sondern von deren Functionszustand beherrscht wird.

Bevor wir uns nun der Deutung dieser Ergebnisse zuwenden, müssen wir das beigebrachte Thatsachenmaterial noch in einer anderen Hinsicht ergänzen und über die Resultate berichten, welche die biologische Methode liefert.

II. Ueber den Nachweis der injicirten Eiweisskörper mit der biologischen Methode.

Wie wir bereits in der Einleitung erwähnten, hat Hamburger über das Schicksal artfremder Eiweisskörper in der Blutbahn von Kaninchen durch die Methode der specifischen Präcipitation Aufschluss zu erhalten versucht. Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass einem Kaninchen Eiweiss injicirt und dann nach einiger Zeit Serum entnommen wird. Ist der injicirte Eiweisskörper noch im Blute vorhanden, so kann man ihn mit Hilfe eines specifischen präcipitirenden Serums nachweisen und durch Feststellung der stärksten Verdünnung, bei der noch eine Fällung auftritt, seine ungefähre Menge bestimmen. Diese Methode gestattet jedoch nach Hamburger's eigenen Angaben nur ziemlich grobe Schätzungen, da die untere Grenze des Eintritts der Präcipitation nur sehr unscharf bestimmt werden kann. Wir bedienten uns Anfangs ebenfalls der Präcipitinmethode, überzeugten uns jedoch bald, dass die Genauigkeit für die in Betracht kommende Frage eine nicht genügende ist. Aus diesem Grunde benützten wir, wie wir dies bereits in unserer 2. Mittheilung ausführlich darlegten, als Indicator für das Vorhandensein des injicirten Eiweisskörpers, nicht die sichtbare Fällung, sondern den Eintritt einer Verbindung zwischen dem Eiweiss und seinem specifischen Antikörper, der sich nach den Arbeiten von Gengou,[1]) Moreschi,[2]) Neisser und Sachs[3]) in der Bindung des Complementes, also dem Ausbleiben der Hämolyse zu erkennen giebt. Da sich die Grenze der hämolytischen Wirksamkeit sehr exact bestimmen lässt, so gewährt die Methode der Complementablenkung eine weit grössere Genauigkeit als die directe Präcipitinmethode

1) Annal. de l'institut Pasteur. 1902.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 37 u. 1906. No. 4.
3) Ibid. 1905. No. 44.

Digitized by Google

Gegen die Verwerthung der Complementablenkung für die vorliegenden Zwecke haben sich Ganghofner und Langer[1]) in einer auf Experimente gestützten Arbeit gewandt. Die Autoren kommen auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Ansicht, dass die Methode der Complementablenkung eine geringere Empfindlichkeit besitze, als die directe Präcipitinmethode. Mit einem specifischen Immunserum konnten sie Eiereiweiss noch in der Verdünnung von 1 : 48000 direct nachweisen, während erst bei 1 : 16000 complete Hemmung der Hämolyse eintrat. Abgesehen davon, dass für unsere Zwecke garnicht die absolute Empfindlichkeit der Methode, sondern nur die Genauigkeit, mit der sich die untere Grenze nachweisen lässt, maassgebend ist, steht die Behauptung von Ganghofner und Langer im Widerspruch mit den Angaben von Neisser und Sachs und unseren eigenen Untersuchungen. Neisser und Sachs haben gerade die ausserordentliche Empfindlichkeit auch bei schwach präcipitirenden Seris als Vortheil der Complementablenkungsmethode hervorgehoben, und wir können diese Angabe auch nach unseren eigenen Erfahrungen bestätigen. Diese Verschiedenheit in den Ansichten kommt nun unseres Erachtens daher, dass Ganghofner und Langer ausschliesslich mit Eiereiweiss gearbeitet haben, das auch nach unseren Versuchen keine sehr starke Ablenkung ergiebt, und die Resultate ohne weiteres auch auf Serum ausgedehnt haben. Bei diesem dürfte die Ablenkungsmethode hinter dem directen Nachweis der Präcipitation an Empfindlichkeit jedenfalls nicht zurückstehen. Dass das Zurückbleiben der Complementablenkung darauf zurückzuführen sei, dass nach einer Stunde die Präcipitation noch nicht vollendet ist, scheint uns durch die Versuche der Autoren nicht sicher erwiesen zu sein und aus allgemeinen Ueberlegungen wenig wahrscheinlich. Denn nach den vorliegenden Arbeiten (Fleischmann und Michaelis) sind wir zu der Annahme berechtigt, dass die Bindung des Complementes nicht an die sichtbare Fällung, sondern an den Eintritt der Antikörper-Antigenverbindungen gebunden ist. Nun ist aber der zeitliche Verlauf der Präcipitation ganz vorwiegend durch den rein physikalischen Vorgang der Ausfällung bedingt, welcher erfahrungsgemäss bei derartigen Reactionen in verdünnten Lösungen sehr langsam erfolgt, während die Bindung der Immunkörper nach den Untersuchungen von Eisenberg und Volk[2]) über die Agglutination sich sehr schnell vollzieht. In der That ist auch bei der Versuchsanordnung von Ganghofner und Langer die Vermuthung nicht ganz von der Hand zu weisen, dass durch das 18-stündige Verweilen des Complementes bei Zimmertemperatur dieses eine Abschwächung erfahren haben könnte und die Ablenkung dann schwächer ausfiel. Auf die weiteren von Ganghofner und Langner gegen unsere Schlüsse erhobenen Einwände werden wir weiter unten eingehen.

Unter der Voraussetzung, dass die mit der Präcipitin- und Complementablenkungsmethode nachgewiesenen Stoffe wirklich das Eiweiss repräsentiren, bei der weiteren Annahme, dass der ausgeschiedene Stickstoff thatsächlich durch Zersetzung des injicirten Eiweisses entsteht, musste man erwarten, dass das Verschwinden der präcipitablen Substanz im Serum der vermehrten Stickstoffausfuhr parallel gehe. In unserer zweiten Mittheilung haben wir daher bereits vergleichende Untersuchungen mit beiden Methoden vorgenommen.

Einen experimentellen Angriffspunkt boten zunächst die specifischen Verschiedenheiten, welche Hamburger, sowie Hamburger und Reuss im Verhalten parenteral zugeführter Eiweisskörper mit der biologischen Methode nachgewiesen hatten. Wie bereits erwähnt, fanden diese Autoren, dass bei Kaninchen Pferdeserum lange im Blute kreist, während

1) Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 47.

2) Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 40.

Digitized by Google

Eiereiweiss und Milch sehr schnell verschwinden. Man hätte nach der Deutung, welche Hamburger dieser Thatsache giebt, erwarten sollen, dass Eiereiweiss die N-Ausscheidung erhöht, Pferdeserum nicht. Unsere erweiterten Stoffwechselversuche an Ziegen und Schafen im N-Gleichgewicht zeigten aber, dass beide Eiweisskörper die Eiweisszersetzung steigern können, gerade Eiereiweiss jedoch häufig retinirt wird.

Da wir ferner nachweisen konnten, dass bei hungernden Hunden Eiereiweiss wie Pferdeserum im Harn zu einer dem injicirten N entsprechenden Stickstoffausscheidung Anlass geben, so untersuchten wir, ob dieselben Unterschiede, welche Hamburger und Reuss zwischen beiden Eiweisskörpern beim Kaninchen nachgewiesen hatten, auch beim Hunde bestehen. In der That ergab sich, dass Pferdeserum viele Tage in fast unveränderter Menge im Blute kreist, während Eierweiss ziemlich schnell daraus verschwindet. Hier steht also das ungleiche Verhalten von Eiereiweiss und Pferdeserum gegenüber der biologischen Methode im Widerspruch mit dem durchaus gleichartigen Einfluss auf den N-Umsatz. Die wichtigsten Schlussfolgerungen ergeben sich jedoch aus dem genauen quantitativen Vergleich beider Methoden beim Pferdeserum. Ein einschlägiger Versuch aus der zweiten Mittheilung sei daher hier nochmals aufgeführt.

Tabelle XV.

Hund III, Gew. 10 kg, hungert seit 29. 1. 06.

Datum	Harnmenge	Gesammt-N in g	Bemerkungen.
3. 2.	79	1,43	—
4. 2.	80	1,35	—
5. 2.	78	1,31	Inject. von 120 ccm Pferdeserum = 1,44 g N in die Jugularvene.
6. 2.	130	2,33	—
7. 2.	143	1,79	—
8. 2.	85	1,60	—
9. 2.	55	1,47	—

Nachweis der präcipitablen Substanz im Serum des Hundes mit der Complementablenkungsmethode.

Serumverdünnung		Serum abgelassen nach der Injection:				
		1/4 Stunde	20 Stunden	44 Stunden	72 Stunden	96 Stunden
Hämolyse nach 2 Stunden bei 37°	1 : 10	0	0	0	0	0
	1 : 100	0	0	0	0	0
	1 : 200	0	0	0	0	0
	1 : 400	0	0	0	0	0
	1 : 800	0	0	0	0	wenig
	1 : 1600	0	0	0	0	0
	1 : 3200	0	0	0	complet	stark
	1 : 6400	0	0	Spürchen	do.	complet
	1 : 12 800	0	sehr wenig	mässig	do.	do.
	1 : 25 600	wenig	complet	complet	do.	do.
	1 : 51 200	complet	do.	do.	do.	do.
	1 : 102 400	do.	do.	do.	do.	do.

Digitized by Google

Es ergiebt sich aus diesen Versuchen, dass die N-Vermehrung im Harne sehr viel schneller auftritt als die präcipitable Substanz aus dem Blute verschwindet.

Von besonderem Interesse war es nun zu untersuchen, ob ebenso wie die Stickstoffzersetzung auch das Verschwinden der präcipitablen Substanz aus dem Blute durch den Ernährungszustand des Thieres beeinflusst wird. Auf Anregung von Herrn Geheimrath Rubner machten wir daher intravenöse Injectionen von Pferdeserum bei hungernden Hunden und bei solchen, welche mit einer abundanten Eiweisskost gefüttert wurden. Wurde die präcipitable Substanz in gleicher Weise wie das Eiweiss im Stoffwechsel verwerthet, so war zu erwarten, dass sie im hungernden Organismus schneller verschwinden würde als in dem reichlich genährten.

Versuch XVI.

Ein schwarzer Hund von 10,5 kg erhält täglich 600 g Pferdefleisch. Am 6. 1. 06 intravenöse Injectionen von 15 ccm Pferdeserum in die Femoralvene. Blutentnahme aus der Vena jugularis nach $^1/_4$ Stunde, nach 4, 22 und 44 Stunden und den folgenden Tagen. Zu den Präcipitinversuchen wird ein Immunserum benutzt, welches in der Menge von 0,5 ccm noch in 1 : 20000 Pferdeserum ein deutliches Präcipitat hervorruft. Die Röhrchen stehen 3 Stunden bei 37°, über Nacht im Eisschrank. In allen Röhrchen 0,5 ccm Immunserum, abfallende Mengen Hundeserum. Volum 2 ccm. Ausserdem die üblichen Controlen.

Serum	I. Portion 15 Min.	III. Portion 2 Tage	V. Portion 4 Tage	VII. Portion 6 Tage	IX. Portion 8 Tage
1 : 100	sehr stark	sehr stark	sehr stark	sehr stark	sehr stark
1 : 200	do.	do.	do.	do.	stark
1 : 400	do.	do.	do.	do.	deutlich
1 : 800	deutlich	deutlich	deutlich	deutlich	do.

Der Versuch ergiebt, dass bis zum 6. Tag die Menge der präcipitablen Substanz ganz unverändert ist und erst am 8. Tage ein Verschwinden sich bemerkbar macht. Im folgenden Versuch haben wir das Resultat mit der Methode der Complementablenkung controlirt.

Versuch XVII.

Abfallende Mengen Hundeserum werden mit 0,01 Immunserum und 0,2 ccm Kaninchenserum gemischt. Nach 1 Stunde bei 37° kommt in alle Röhrchen 1 ccm 5proc. Hammelblut.

Hundeserum	I. Portion $^1/_4$ Stunde	II. Portion 24 Stunden	III. Portion 3 Tage	IV. Portion 5 Tage	V. Portion 7 Tage
1 : 10	0	0	Spur	mässig stark	0
1 : 20	0	0	0	0	0
1 : 40	0	0	0	0	0
1 : 80	0	0	0	0	0
1 : 160	0	0	0	0	mässig stark
1 : 320	0	0	0	Spur	complet
1 : 640	0	0	complet	complet	do.
1 : 1280	0	complet	do.	do.	do.

Digitized by Google

Der Versuch zeigt, dass das Antigen ganz allmählig abnimmt und sich etwa alle 2 Tage um die Hälfte vermindert, am 7. Tage aber noch sehr deutlich nachweisbar ist. Ob diese Differenz zwischen der Präcipitinmethode und der Ablenkungsmethode auf die geringere Exactheit der ersteren bezogen werden muss, lassen wir dahingestellt. Es genügt für uns festzustellen, dass die präcipitable Substanz im Hungerzustande keineswegs schneller die Blutbahn verlässt, in unserem Versuch sogar länger kreiste als beim gefütterten Thier. (Nach der Ablenkungsmethode.)

Versuch XVIII (Hungerversuch).

Ein Hund von 7 kg hungert 3 Tage und erhält dann 11 ccm Pferdeserum in die Vena femoralis. Blutentnahme nach $^1/_4$ Stunde, nach 5, 24 Stunden etc.

Hundeserum	Immunserum	I. Portion $^1/_4$ Stunde	IV. Portion 3 Tage	VIII. Portion 8 Tage
1 : 10	0,5 ccm	stark	stark	stark
1 : 100	0,5 „	do.	do.	schwach
1 : 1000	0,5 „	Trübung	0	0
1 : 10000	0,5 „	0	0	0

Die präcipitable Substanz hält sich viele Tage in ziemlich unveränderter Menge im Blute.

Versuch XIX.

Complementablenkungsversuch: Abfallende Mengen Hundeserum. Immunserum 0,01 ccm, Kaninchenserum 0,2 ccm. 5proc. Hammelblut 1 ccm.

Hundeserum	I. Portion $^1/_4$ Stunde	II. Portion 4 Stunden	III. Portion 2 Tage	V. Portion 4 Tage	VII. Portion 10 Tage
1 : 100	0	0	0	0	0
1 : 200	0	0	0	0	0
1 : 400	0	0	0	0	0
1 : 800	0	0	0	0	0
1 : 1600	0	0	0	0	Spur?
1 : 3200	0	0	0	0	complet
1 : 6400	0	0	Spur?	Spur	do.
1 : 12800	f. complet	complet	f. complet	complet	do.

Ziehen wir das Facit aus diesen Untersuchungen, so ergiebt sich, dass gar kein Zusammenhang zwischen der Eiweisszersetzung und dem Verschwinden der präcipitablen Substanz aus dem Blut nach Eiweissinjectionen besteht. Die Unterschiede erstrecken sich auf folgende Punkte:

1. Die specifischen Unterschiede, welche die biologische Methode zwischen Serum und Eiereiweiss aufdeckt, bestehen im Stoffwechsel bei Hunden gar nicht, bei Ziegen sind sie eher im umgekehrten Sinn vorhanden.

2. Pferdeserum ruft beim Hund eine Vermehrung des Harnstickstoffs hervor, welche dem injicirten N entspricht und nach 2 Tagen beendet ist. Mit der biologischen Reaction ist es tagelang in unveränderter Menge im Blute nachweisbar.

Digitized by Google

3. Die Eiweisszersetzung nach Injectionen von Eiweiss ist den bei der Ernährung gültigen Gesetzen unterworfen. Das Verschwinden der präcipitablen Substanz aus der Blutbahn ist gänzlich unabhängig von der Ernährung.

III. Bedeutung der Resultate für die Frage nach der Assimilation des artfremden Eiweisses.

Unter der Assimilation artfremder Eiweissstoffe sei hier zunächst deren Zersetzung verstanden, wenn sie ohne Vorbereitung durch den Darm in den Organismus eingeführt werden. Diese Definition umfasst zwar nicht alles, was gewöhnlich mit dem Begriff der Assimilation verbunden wird, aber sie gestattet eine präcise Fragestellung und mag umsomehr den folgenden Betrachtungen vorangestellt werden, als sie auch von anderen Autoren [Hamburger[1]), Kraus[2])] in diesem Zusammenhang gebraucht wurde. Wir sind der Frage auf zwei von einander unabhängigen Wegen näher getreten, mit Hilfe der biologischen Methoden und der Untersuchung des N-Stoffwechsels, und dabei anscheinend zu widersprechenden Resultaten gelangt.

Eine nähere Betrachtung zeigt jedoch, dass eine Uebereinstimmung der Ergebnisse garnicht gefordert werden kann, da beide Methoden auf ganz verschiedene Fragen antworten, die scharf von einander getrennt werden müssen. So selbstverständlich es ist, dass die vollzogene Assimilation eines Stoffes dessen Assimilirbarkeit beweist, so wenig sind wir berechtigt, einen Stoff deswegen für unzersetzlich zu halten, weil der Organismus ihn zunächst nicht in den Stoffwechsel einbezieht. So lässt Aspergillus niger Glycerin intact, wenn ihm gleichzeitig Dextrose oder Pepton als Nahrung gereicht wird, Milchsäure wird in Gegenwart von Dextrose nicht angegriffen, obwohl Glycerin wie Milchsäure für sich allein sehr wohl als Nähtstoffe dienen können[3]).

Für ähnliche Vorgänge liefert gerade die Biologie der Spaltpilze viele Beispiele. Wenn wir nun den Zellen des Organismus durch Einführung fremder Eiweissstoffe reichlicheres Nährmaterial zuführen, und sie dadurch zu lebhafterem Eiweissumsatz anregen, so ist es durchaus möglich, dass sie zunächst nicht das frisch zugeführte Material angreifen, sondern in gleicher Weise die ihnen reichlich zur Verfügung stehenden Eiweissstoffe der Säfte oder Gewebe in die Zersetzung hineinziehen. Die durch die Versuche Hamburger's und unsere eigenen Experimente erwiesene Thatsache, dass die präcipitable Substanz lange Zeit in unveränderter Menge im Organismus kreist, würde daher (die Identität von Eiweiss und präcipitabler Substanz zunächst einmal vorausgesetzt) allerdings anzeigen, dass die fremden Eiweissstoffe nicht unmittelbar verbrannt werden, ihre principielle Unzersetzlichkeit aber in keiner Weise beweisen.

---

1) l. c.

2) Fieber und Infection. Norden's Handb. d. Pathologie d. Stoffwechsels.

3) Pfeffer, Handb. d. Pflanzenphysiologie. Bd. 1.

Digitized by Google

Demgegenüber haben unsere Stoffwechseluntersuchungen gezeigt, dass bei hungernden Thieren (Hunden und Ziegen) artfremde Eiweisskörper stets eine der Einfuhr ungefähr entsprechende Vermehrung des N-Umsatzes bewirken. Ob dieser im Harn erscheinende Stickstoff direkt dem eingeführten Eiweiss entstammt, ist bekanntlich auch bei der physiologischen Eiweisszufuhr durch den Darm eine umstrittene Frage. Mag man nun aber auch an eine directe Verbrennung des Nahrungseiweisses im Sinne Voit's nicht glauben, sondern mit Pflüger in zerfallendem Organeiweiss die Quelle des vermehrt auftretenden Harnstoffs im Harn erblicken, so wird daraus doch Niemand irgend welche Zweifel daran ableiten wollen, ob das mit der Nahrung aufgenommene Eiweiss assimilirbar, also ein Nährstoff ist. Ebenso müssen wir uns auf den Standpunkt stellen, dass auch bei der parenteralen Eiweisszufuhr, die sich ja nach unseren Versuchen der physiologischen sehr ähnlich verhält, eine Vermehrung des N-Umsatzes nur dann erfolgen kann, wenn assimilirbares Eiweiss, nicht aber irgend ein unangreifbares, für den Organismus indifferentes Material dem Körper zugeführt wird. Auf Grund unserer erweiterten Stoffwechselversuche an hungernden Thieren kommen wir daher zu dem Schluss, dass bei allen von uns untersuchten Thieren artfremdes Eiweiss auch ohne Vorbereitung durch den Darm von den Zellen des Körpers zersetzt werden kann, die biologische Methode mithin zur Lösung der Frage nach der Assimilirbarkeit artfremden Eiweisses ungeeignet ist[1]).

Bedeutsamer als die Pflüger'sche Anschauung vom Stoffwechselmechanismus könnte für die Deutung unserer Resultate allerdings der Einwand sein, dass es sich bei unsern Versuchen garnicht um der Ernährung analoge Vorgänge, sondern um einen toxischen Eiweisszerfall handelt.

Dieser letzte Begriff bedarf im Hinblick auf die vorliegende Frage einer Erläuterung. Versteht man darunter einfach, dass der Eiweisszerfall kein directer, sondern nur ein inducirter sei, so deckt er sich mit der Anschauung Pflüger's und erledigt sich daher durch die obigen Ausführungen. Nun könnte man aber daran denken, dass das artfremde Eiweiss eine Vermehrung des Eiweisszerfalles herbeiführt in ähnlicher

1) Nach Abschluss unserer Arbeit erschien eine Mittheilung von Heilner (Zeitschr. f. Biologie. Bd. 32. Neue Folge. H. 1), in der dieser Autor offenbar in Unkenntnis unserer früheren Versuche, an hungernden Kaninchen Stoffwechselversuche nach parenteralen Eiweissinjectionen ausgeführt und dabei auch den respiratorischen Stoffwechsel berücksichtigt hat. In den thatsächlichen Resultaten stimmen unsere Arbeiten vollständig überein. Dagegen glauben wir, dass für die Annahme von H., dass das Eiweiss durch ein neu entstehendes Ferment abgebaut wird, keinerlei Beweise vorliegen. Denn der Umstand, dass die Vermehrung der N-Zersetzung bei parenteraler Eiweisszufuhr etwas später erfolgt als bei enteraler, könnte doch auch ungezwungen in anderen Ursachen seine Erklärung finden. Ob die parenterale Eiweisszersetzung überhaupt durch gelöste Fermente oder in den Zellen zu Stande kommt, dürfte wohl experimentell schwer festzustellen sein und mehr von den Anschauungen abhängen, die sich ein jeder von den Vorgängen des intermediären Stoffwechsels im Allgemeinen bildet.

Digitized by Google

Weise, wie es auch einige anorganische Gifte, zum Beispiel der Phosphor, thun oder die eigentlichen Toxine, deren Stickstoffgehalt verschwindend ist gegenüber der N-Ausscheidung, die sie hervorrufen.

Gegen diesen Einwand, der von Kassowitz[1]) erhoben wurde, lassen sich jedoch, wie wir glauben, gut begründete Bedenken erheben:

1. Von einem toxischen Eiweisszerfall können wir nur dann reden, wenn die eingeführte Substanz auch sonst giftige Wirkungen entfaltet. Wenn auch artfremdes Eiweiss unter Umständen, auf die wir noch zurückkommen werden, sehr giftig für den Organismus sein kann, so möchten wir doch ausdrücklich hervorheben, dass wir bei hungernden Hunden, auch bei wiederholten Injectionen niemals irgend welche Zeichen einer Giftwirkung constatiren konnten. Temperatur, Allgemeinbefinden, Appetit, Ernährungszustand verhalten sich bei diesen Thieren vollkommen normal. Wenn daher ein toxischer Eiweisszerfall unter diesen Umstanden auch nicht ausgeschlossen ist, so ist seine Annahme doch zum Mindesten ganz hypothetisch.

2. Die gleiche Wirkung auf den N-Umsatz war zu constatiren, wenn hungernden Thieren arteigenes Serum, das doch jedenfalls kaum toxisch wirken kann, injicirt wird.

3. Die Steigerung der N-Ausfuhr entsprach in unseren Versuchen ungefähr der Zufuhr. Das Charakteristische für den toxischen Eiweisszerfall ist aber gerade das Auftreten von Stickstoff im Harn in einer Menge, die zu dem eingeführten Stickstoff in durchaus keinem Verhältniss steht.

4. Die Stickstoffzersetzung lässt sich durch die gleichen Bedingungen beeinflussen, wie bei der Ernährung (Kohlehydratzufuhr!). Ein derartiges Verhalten ist beim toxischen Eiweisszerfall unseres Wissens nicht bekannt.

Aus allen diesen Gründen schliessen wir, dass die Annahme eines toxischen Eiweisszerfalles, wenn ein solcher auch unter gewissen Bedingungen auftreten mag, nicht ausreicht, unsere Versuchsergebnisse zu erklären, diese vielmehr die Annahme der Zersetzlichkeit des artfremden Eiweisses nach parenteraler Zufuhr erfordern.

Nach unserer Ansicht ist also die Assimilirbarkeit fremden Eiweisses durch unsere Versuche erwiesen, auch wenn eine directe Zerstörung desselben nicht angenommen wird. Trotzdem wäre es von dem allergrössten Interesse, über diesen Punkt Aufklärung zu erhalten, da alsdann das unverminderte Kreisen der präcipitablen Substanz im Blute, während das Eiweiss bereits zersetzt ist, nothwendigerweise zu dem Schluss drängen würde, dass das Eiweiss mit den durch die specifische Reaction nachweisbaren Stoffen nicht identisch sein kann. Bei einer dertigen Annahme würde aber der Begriff des „artfremden Eiweisses“ vom biologischen Standpunkt aus überhaupt seine Berechtigung verlieren.

Eine Entscheidung dieser Frage wäre nur möglich, wenn wir auf Grund der bisher bekannten Thatsachen über die Ursachen des gesteigerten Eiweisszerfalls nach Eiweisszufuhr bestimmtere Vorstellungen hätten. Wir denken dabei weniger an den bekannten Gegensatz, welcher

1) Wiener medic. Woch. 1906. Metabolismus u. Immunität.

Digitized by Google

zwischen der Voit'schen und Pflüger'schen Lehre vom Stoffwechsel besteht. Diese Streitfrage betrifft nicht die Ursache des gesteigerten Zerfalls, sondern nur den Mechanismus, durch den er sich vollzieht. Auch die Pflüger'sche Anschauung setzt voraus, dass das Nahrungseiweiss an die Stelle des zerfallenden Organeiweisses tritt und damit aus der Blutbahn verschwinden muss. Unter den Ursachen des Eiweisszerfalls verstehen wir vielmehr den directen Reiz, welcher die Körperzellen zu vermehrter Zersetzung anregt. Experimentell wissen wir nur, dass, wenn wir die Eiweissmenge des Körpers durch enterale oder parenterale Zufuhr vermehren, eine Steigerung des Eiweissumsatzes eintritt. Dagegen ist es zunächst unklar, in welcher Weise die einzelnen Zellen, durch deren Gesammtarbeit doch der Stoffwechsel zu Stande kommt, von dieser Vermehrung der Eiweissmenge des Körpers erfahren. Voit[1]) nahm daher an, dass durch die Zufuhr einer eiweissreichen Nahrung der in den Geweben vorhandene Säftestrom vermehrt und dadurch den Zellen in der Zeiteinheit mehr Eiweiss zugeführt würde. Nach dieser Anschauung wäre also in der That die Vermehrung der Eiweissmenge an sich die Ursache für den vermehrten Zerfall. Weiterhin modificirte allerdings Voit seinen Standpunkt, indem er annahm, dass das im Hungerzustande kreisende Blutplasma für die Zellen nicht oder schwer angreifbar sei, das den Zellen vermehrt zugeführte Nährmaterial daher nur in dem Nahrungseiweiss selbst erblickt werden könne. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, diese leichtere Zersetzlichkeit des Nahrungseiweisses auch durch chemische Vorstellungen verständlich zu machen. Fick[2]) meinte, dass das mit der Nahrung aufgenommene Eiweiss als Pepton ins Blut übertrete und als solches schnell zersetzt werde. Diese Vorstellung musste auf Grund der Fortschritte der Ernährungsphysiologie verlassen werden, aber sehr fern steht ihr nicht die neuerdings von Krehl[3]) ausgesprochene Ansicht, dass aus dem Darm Spaltstücke des Eiweissmoleküls ins Blut übertreten, welche verbrannt werden, soweit die Zellen daraus nicht ihren Bedarf an Eiweiss decken. Allen diesen Vorstellungen ist gemeinsam, dass der Einfluss der Eiweissnahrung auf den N-Umsatz in der Zufuhr einer Substanz erblickt wird, welche leichter zersetzlich ist als das im Hungerzustand vorhandene Körpereiweiss und daher von den Zellen verbrannt wird. Schliesslich wäre noch daran zu denken, dass bei der Ernährung einfach eine Erhöhung der Eiweissconcentration des Blutes eintritt, welche durch eine vermehrte Eiweisszersetzung der Körperzellen wieder ausgeglichen wird.

Die parenterale Eiweisszufuhr bietet nun vor der enteralen für die vorliegende Frage den grossen Vortheil, dass wir dabei genau wissen, was ins Blut gelangt. Auf Grund dieser Kenntniss können wir die zuletzt erwähnte Möglichkeit ausschalten. Denn eine Steigerung der Eiweissconcentration des Blutes kann natürlich nicht eintreten, wenn Blutserum injicirt wird. Aber auch die Annahme, dass wir durch das

1) Herrmann's Handb. d. Physiologie.
2) Citirt n. Voit. l. c.
3) Pathologische Physiologie. S. 383.

Digitized by Google

fremdartige Serum eine leichter zersetzliche Substanz in den Organismus einführen, stösst auf weit grössere Schwierigkeiten als bei der Ernährung. Vom rein chemischen Standpunkt haben wir jedenfalls gar keine Veranlassung, das Blutserum einer Thierart für leichter zersetzlich zu halten als das einer andern. Höchstens wäre daran zu denken, dass der Organismus das Bestreben hätte, die körperfremden Stoffe durch Zerstörung zu eliminiren. Dass diese Annahme zur Erklärung unserer Versuche nicht ausreicht, beweist jedoch die von uns wiederholt festgestellte Thatsache, dass auch arteigenes Serum im Hunger in gleicher Weise die Eiweisszersetzung steigert wie artfremdes. In dieser Hinsicht stehen unsere Ergebnisse allerdings im vollkommenen Gegensatz zu denen, welche Lommel[1]) kürzlich mitgetheilt hat. Dieser Autor konnte nämlich nach intravenöser Injection von Hundeserum bei Hunden keine vermehrte N-Ausscheidung beobachten, und diese blieb auch nur gering, wenn das Serum auf 68° erwärmt war. Da wir gerade das Hundeserum[2]) subcutan anwandten, so dachten wir zunächst daran, dass die Art der Injection die Verschiedenheit der Resultate bedingen könnte. Eine Durchsicht der älteren Versuche von Forster[3]) belehrte uns jedoch, dass dieser Autor auch bei intravenöser Injection arteigenen Serums eine der Einfuhr entsprechende Steigerung der N-Ausfuhr beobachtete. Wir sind daher nicht in der Lage, anzugeben, worauf die von den unsrigen und denen anderer Autoren abweichenden Resultate Lommel's zurückzuführen sind, glauben jedoch, dass die von Forster und uns erwiesene Möglichkeit durch arteigenes Serum den Eiweissumsatz zu steigern, dadurch nicht berührt wird.

Wenn daher auch die Zerstörung einer körperfremden Substanz nicht als Erklärung für die nach Seruminjectionen gesteigerte Eiweisszersetzung dienen kann, so bleibt doch die Möglichkeit offen, ob nicht Blutserum an sich für die Zellen leichter angreifbar ist als das während des Lebens kreisende Blutplasma. Wir nähern uns damit einer von A. Fränkel[4]) ausgesprochenen Vorstellung, nach der im Körper nur abgestorbenes Eiweiss zersetzt werden könne. Wenn es uns auch fraglich erscheint, ob es eine Berechtigung hat, das Blutplasma als lebendes, das Serum als todtes Eiweiss zu bezeichnen, so könnten doch sehr wohl während der Gerinnung sich Vorgänge abspielen, welche auf die Zersetzlichkeit des Bluteiweisses von Einfluss sind. Nach der Ansicht Voit's welcher das Blutplasma als Organeiweiss ansieht, wäre dies sogar die einzig mögliche Deutung der Versuche von Forster und uns.

Eine Entscheidung dieser Frage ist offenbar nur möglich, wenn es gelingt, die Menge des Blutes zu vermehren, ohne dass dabei irgend eine Aenderung seiner Zusammensetzung zu Stande kommt. Ruft auch dieser Eingriff vermehrten Eiweissumsatz hervor, so ist damit erwiesen,

---

1) Congress f. innere Medicin. Wiesbaden. 1907.

2) Bei artfremdem Serum macht es nach unseren Versuchen keinen Unterschied, ob es subcutan oder intravenös angewandt wird.

3) l. c.

4) Medic. Centralbl. 1875. S. 741.

Digitized by Google

dass zur Erklärung desselben die Vermehrung der Eiweissmenge der Säfte ausreicht. Erfolgt hingegen keine Steigerung der N-Ausfuhr, so müssen wir daraus den Schluss ziehen, dass das Blutserum in der That leichter zersetzlich ist und nach seiner Einführung daher direct in den Stoffwechsel hineingerissen wird[1]).

Der Versuch wurde in der Weise ausgeführt, dass in die Vena jugularis des Hundes A eine an ihrer Innenwand mit Paraffin belegte Glascanüle eingebunden wurde, die durch ein kurzes Gummistück mit der Carotis des Hundes B in Verbindung stand, sodass nun, ohne dass Gerinnung eintrat, das Blut von B auf A überströmen konnte, solange der Blutdruck genügte. Die transfundirte Blutmenge wurde durch Wiegen von B vor und nach dem Versuch bestimmt[2]).

Versuch XX.

Hund vom Gewicht 14 kg, hungert seit dem 13. 9. 07.

Datum	Harnmenge	Harn-N	Bemerkungen
18. 9.	185	2,64	—
19. 9.	180	2,73	—
20. 9.	230	2,47	Transfusion von 630 g Blut - 363 und Plasma —3,00 g N.
21. 9.	300	2,90	—
22. 9.	175	3,19	—
23. 9.	—	3,23	—

Leider sind wir aus äusseren Gründen nicht in der Lage, das Resultat dieses Versuches jetzt durch eine grössere Versuchsreihe zu bekräftigen, was bei der Wichtigkeit der daraus zu ziehenden Schlüsse sehr zu wünschen wäre. Der mitgetheilte Versuch hat jedenfalls ergeben, dass die Steigerung der N-Zersetzung nach der Transfusion eine sehr geringe war und in keinem Verhältniss zu den Resultaten steht, die man bei Seruminjection erhält. Vor Allem erfolgt sie langsam und erstreckt sich über mehrere Tage, während bei Seruminjectionen eine prompte Erhöhung der N-Ausscheidung eintritt. Worauf die geringe Vermehrung der Stickstoffausscheidung beruht, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen. Vielleicht findet sie in der Beobachtung Forster's eine Erklärung, dass auch die intravenöse Zufuhr einer indifferenten Flüssigkeit (Kochsalz, Zucker) den Eiweissumsatz steigert. Möglich ist es auch, dass die Vermehrung der Eiweissmenge des Körpers an sich eine Steigerung des N-Umsatzes bewirkt. Wissen wir doch aus der Stoffwechselphysiologie, dass eiweissreichere Thiere auch bei gleicher Nahrung oder im Hunger mehr Stickstoff ausscheiden als eiweissarme. Jedenfalls würde aber unser Versuch darauf hindeuten, dass dieses

1) Wir bemerken nochmals ausdrücklich, dass es für unsere Anschauung ganz gleichgültig ist, ob das Eiweiss direct verbrannt wird oder zuerst in Organeiweiss umgewandelt werden muss.

2) Diese Versuchsanordnung verdanken wir einer persönlichen Mittheilung von Herrn Professor A. Loewy.

Digitized by Google

Moment nicht genügt, um die nach Seruminjectionen beobachtete Eiweisszersetzung zu erklären, diese vielmehr die Annahme nahelegt, dass das Serum direct angegriffen wird. Sichere Schlüsse wollen wir jedoch erst auf Grund eines grösseren Versuchsmaterials ziehen[1]).

Wir möchten nun noch auf die Versuche XVI—XIX zurückkommen, welche für das vorliegende Problem auch dann ein grosses Interesse besitzen, wenn man die Annahme einer directen Zersetzung des parenteral zugeführten Serums nicht macht. Diese Experimente zeigen nämlich, dass man das Verschwinden der präcipitabeln Substanz aus der Blutbahn nicht als Maass des eingetretenen Eiweissabbaus betrachten kann, ohne mit der von vielen Physiologen getheilten Voit'schen Lehre von der Wirkung des Nahrungseiweisses in Widerspruch zu gerathen. Wir hatten feststellen können, dass die präcipitable Substanz bei hungernden Hunden durchaus nicht schneller aus dem Blut verschwindet als bei solchen, die sich bei abundanter Fleischkost im N-Gleichgewicht oder sogar in einer Periode geringen Ansatzes befinden. Ein solches Verhalten hätte man aber auf Grund der Voit'schen Anschauungen nicht erwarten können. Da der hungernde Organismus den N-Umsatz nur von seinem Körpereiweiss bestreiten kann, im N-Gleichgewicht hingegen nach Voit das Nahrungseiweiss verbrannt und dadurch Körpereiweiss vor der Zersetzung geschützt wird, so müsste beim hungernden Thier der zu Beginn des Versuches vorhandene Vorrath an Körpereiweiss schneller aufgebraucht werden als beim gefütterten. Als Maass der Abnahme dieses Vorrathes können wir aber das Verschwinden des artfremden Serums betrachten, da wir ja die Annahme gemacht hatten, dass dasselbe in gleicher Weise wie das übrige Bluteiweiss zu den Zersetzungen herangezogen wird. Allerdings könnte man erwarten, dass bei der verschwindend kleinen Menge des injicirten Blutserums gegenüber der gesammten Eiweissmasse des Körpers seine Zersetzung eine so langsame ist, dass wir sie mit unseren Methoden gar nicht nachweisen können. Demgegenüber ist jedoch zu bemerken, dass wir über die Menge des zur Zersetzung im Körper disponibelen Eiweisses, das ja lediglich in Betracht kommt, gar keine Vorstellung besitzen, und das Experiment thatsächlich ergeben hat, dass während der Versuchsdauer eine zwar langsame, aber doch ganz deutliche Abnahme der präcipitabeln Substanz beobachtet werden konnte.

Wenn unsere Versuche daher auch bisher keinen directen Beweis für die Verschiedenheit von präcipitabler Substanz und Eiweiss erbracht haben, so glauben wir doch, dass diese Annahme unsere Versuchsergebnisse in ungezwungener Weise erklären würde. Jedenfalls ist dadurch diese eigentlich chemische Frage in nahe Beziehung zur Biologie gebracht worden und speciell zu dem rein physiologischen Problem der Steigerung des Eiweissumsatzes durch Eiweisszufuhr, das vielleicht auf dem von uns versuchten Wege einer Lösung nicht unzugänglich sein wird.

---

1) Es ist auch daran zu denken, dass in diesem Versuch, im Gegensatz zu den Serumversuchen, das Verhältniss von Blutkörperchen zu Plasma keine Aenderung erfuhr, was ebenfalls auf die Resultate von Einfluss sein konnte.

Digitized by Google

Wir können diese Erörterung nicht abschliessen, ohne darauf eingegangen zu sein, inwieweit eine Trennung der specifischen Substanzen vom Eiweiss mit den aus der Immunitätslehre gewonnenen Erfahrungen in Einklang zu bringen ist. Aus rein chemischen Gesichtspunkten wären hier verschiedene Annahmen möglich. Man könnte sich vorstellen, dass die präcipitable Substanz dem Eiweiss einfach beigemischt oder aber mit diesem in irgend einer Weise verbunden ist. Ferner könnte sie auch als ein bestimmter Complex dem Eiweissmolekül angehören. Gerade zwischen den beiden letzten Anschauungen dürfte es schwer sein eine Grenze zu ziehen. Schliesslich wäre es auch möglich, dass nur ein Theil der Eiweissmolecüle des Serums specifischen Charakter besitzt. Für uns ist es aber auch ganz gleichgiltig, für welche dieser Möglichkeiten man sich entscheidet.

Dagegen ist es für das biologische Verständniss des parenteralen Eiweissstoffwechsels von grosser Wichtigkeit, ob wir den artspecifischen Charakter der Eiweissstoffe als einen Ausdruck der gesammten Configuration des Eiweissmoleküls betrachten sollen oder ob wir ihn auf bestimmte Gruppen zurückführen können, die dem Eiweissmolekül angehören mögen (resp. nur mit ihm in Verbindung stehen), an Menge aber gegen die übrigen Bestandtheile des Moleküls so stark zurücktreten, dass wir ihren N-Gehalt im Stoffwechselversuch vernachlässigen könnten. Bei der weitgehenden Specifität, welche gerade die eiweissspaltenden Enzyme gegenüber den verschiedenen Polypeptiden nach den Untersuchungen E. Fischer's und seiner Schule zeigen, würde die principielle Zersetzlichkeit artfremden Eiweisses nach der ersteren Auffassung auf Schwierigkeiten stossen. Sind hingegen die Eiweissstoffe der verschiedenen Thierarten im ganzen ähnlich gebaut und enthalten nur einige Gruppen, die ihren specifischen Charakter bedingen, so ist es nicht zu verwundern, dass sie unter Erhaltung dieser specifischen Gruppen im übrigen vom Körper wie arteigenes Eiweiss behandelt werden. Ein Parallelismus zwischen den Ergebnissen der biologischen Methode und der Stoffwechseluntersuchungen wäre dann garnicht zu erwarten.

Die sehr interessanten Aenderungen, welche Obermeyer und Pick[1]) in den specifischen Eigenschaften der Eiweisskörper gerade durch solche Eingriffe hervorrufen konnten, die wir als specielle Eiweissreactionen anzusehen gewohnt sind (Kochen, Alkoholfällung, Einwirkung von Formalin etc.), scheinen ja zunächst dafür zu sprechen, dass in der That der gesammten Constitution des Eiweissmoleküls dessen specifische Eigenschaften zugeschrieben werden müssen, und dieser Auffassung wurde auch von den Entdeckern dieser Befunde durch die Bezeichnung „Zustandsspecifität" Ausdruck verliehen. Demgegenüber müssen wir jedoch bemerken, dass uns nichts daran hindert, die specifischen Substanzen in ihren physikalischen und vielen chemischen Eigenschaften als den Eiweissstoffen sehr nahestehend zu betrachten. Auch die Antitoxine, Agglutinine etc. verhalten sich ja in Bezug auf Thermolabilität, Aussalzbarkeit etc. ganz wie Eiweissstoffe, und trotzdem wird es niemand einfallen, diese

1) Wiener klin. Wochenschr. 1906. No. 12.

Digitized by Google

Körper mit der Gesammtmenge des Serumeiweisses zu identificiren. In diesem Sinne scheint uns auch die Möglichkeit, durch Diazotiren, Jodiren, Nitriren etc. die specifischen Eigenschaften der Eiweissstoffe zu verändern, keineswegs für eine Identität des Eiweisses mit der präcipitablen Substanz zu sprechen.

Gegen eine solche Auffassung fällt nun aber nach unserer Anschauung schwer in's Gewicht, dass es gelingt, auch mit Stoffen specifische Präcipitine zu erzeugen, deren Eiweissnatur vollständig zerstört ist. Von Pick wurde zuerst mitgetheilt, dass in gewisser Weise bereitete Alkohol- und Aetherauszüge aus Bakterien, die doch sicher nicht mehr als Eiweiss betrachtet werden können, specifische Coaguline erzeugen. Ricin vermag auch in Giftlösungen, die vollständig mit Trypsin verdaut sind[1]), specifische Präcipitine hervorzurufen, und neuerdings haben Obermeyer und Pick mitgetheilt, dass Serum, auch wenn es durch Trypsin bis zur Biuretfreiheit ausverdaut wird, noch zur Entstehung von Präcipitinen Anlass giebt. Ebenso ist bekanntlich die präcipitable Substanz im Gegensatz zu den Eiweisskörpern gegen Fäulniss sehr resistent. Diese Thatsachen dürften doch mit der Auffassung, dass die gesammte Configuration den specifischen Charakter der Eiweissstoffe bedingt, schwer in Einklang zu bringen sein.

Andererseits gelingt es, durch geringfügige Eingriffe das Eiweiss seiner specifischen Eigenschaften zu berauben. So konnten Obermeyer und Pick mit mehrfach umkrystallisirtem Eieralbumin keine Präcipitine mehr erzeugen. In diesem Sinne ist vielleicht auch die von uns in unserer ersten Mittheilung angeführte Beobachtung anzuführen, die ja auch von anderen Autoren gemacht wurde, dass das nach Injection von Eiereiweiss im Harn erscheinende Eiweiss keine specifischen Eigenschaften mehr besitzt. Schliesslich spricht auch die Möglichkeit, durch wiederholte Fällung mit einem präcipitirenden Serum das Eiweiss seiner specifischen Eigenschaften zu berauben [Wassermann und Bruck[2])], obwohl doch der Eiweissgehalt dabei kaum abnimmt, nicht sehr zu Gunsten einer vollständigen Identität von Eiweiss und präcipitabler Substanz.

Wir glauben daher, dass auch vom Standpunkt der Immunitätslehre kein Zwang vorliegt, den Eiweisskörpern der verschiedenen Thierarten eine so verschiedene Gesammtconfiguration zuzuschreiben, und somit die Assimilirbarkeit des Stickstoffs der fremden Eiweissstoffe auch mit allgemeinen chemischen Anschauungen in Einklang zu bringen ist.

Im Beginn dieses Capitels hatten wir bereits darauf hingewiesen, dass der Begriff der Assimilirbarkeit durch den der Zersetzlichkeit nicht völlig erschöpft wird; vielmehr versteht man im weiteren Sinne unter Assimilation die Bildung von Körpersubstanz. Wer mit Kassowitz annimmt, dass die Nährstoffe nur zersetzt werden, nachdem sie vorher Bestandtheile des Protoplasmas geworden sind, für den sind beide Defi-

1) Jakoby, Hofmeister's Beiträge. 1901. Bd. 1. S. 51.
2) Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 50.

Digitized by Google

nitionen allerdings identisch. Da die Ansichten hierüber jedoch getheilt sind, so mögen noch einige Erörterungen über diese Frage Platz finden.

Principiell stehen der Annahme einer Assimilation des fremden Eiweisses im weiteren Sinne allerdings keine Schwierigkeiten entgegen. Da wir heute wissen, dass auch im Darm das Nahrungseiweiss zerschlagen wird, und der Organismus aus den Bruchstücken, wahrscheinlich sogar aus den Aminosäuren seinen Bestand ergänzen muss, so ist nicht recht einzusehen, warum die beim parenteralen Eiweissabbau entstehenden Spaltungsproducte nicht auch unter Umständen zum Ansatz verwerthet werden sollten. Dass in dierer Hinsicht artfremdes Eiweiss allerdings ungünstigere Bedingungen bieten könnte, als das arteigene, wäre nach den Untersuchungen von Heubner und Rubner nicht unmöglich, da es wahrscheinlich viele Bruchstücke enthält, die für den Organismus nicht verwerthbar sind oder aber quantitativ in ungeeigneten Mengen sich vorfinden.

Experimentell zu entscheiden, ob in der That und in welchem Umfang ein solcher Ersatz von Körpersubstanz stattfindet, erwies sich aber als kaum durchführbar. Bei wachsenden Organismen, z. B. Bakterien, ist diese Frage allerdings leicht zu beantworten, wenn die fragliche Substanz als einzige Quelle des Stickstoffs das Wachsthum ermöglicht. Schwieriger gestalten sich die Verhältnisse bei dem im dynamischen Gleichgewicht befindlichen ausgewachsenen Organismus.

Wir hofften der Frage zunächst in der Weise näher zu treten, dass wir versuchten, Hunde, die mit Fett reichlich gefüttert waren, durch subcutane Eiweissinjectionen im N-Gleichgewicht zu erhalten. Wir gingen dabei von der Voraussetzung aus, dass ein Theil des täglichen N-Umsatzes durch Zersetzung von Körpereiweiss bedingt würde und das Gleichgewicht daher nur erhalten bleiben könnte, wenn auch dieser Antheil durch das zugeführte Eiweiss ersetzt werden könnte. Dieser Versuch erwies sich jedoch in Folge der unter diesen Umständen zu Tage tretenden Giftigkeit des artfremden Eiweisses als undurchführbar.

Einen weiteren Beweis für die Assimilirbarkeit des artfremden Eiweisses im weiteren Sinne würde man erbringen können, wenn es gelänge, ein Thier durch parenterale Eiweisszufuhr dauernd in seinem Bestande zu erhalten. Die fortwährende parenterale Zufuhr so grosser Eiweissmengen stösst jedoch in technischer Hinsicht auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Im übrigen würde auch der negative Ausfall dieses Versuches keine Beweiskraft für die Frage besitzen, da eine Assimilationsfähigkeit wohl vorhanden sein dürfte, den Eingriff selbst aber, oder dem Eiweiss beigemengte Substanzen schädigende Wirkungen entfalten könnten, welche das Resultat zu vereiteln im Stande wären. Aus diesem Grunde ist auch die Frage, ob parenteral zugeführtes Eiweiss als Nährstoff betrachtet werden kann, mit der nach seiner Assimilirbarkeit nicht zu identificiren. Wir können daher nur sagen, dass ein Ersatz von Körpersubstanz durch parenteral zugeführtes artfremdes Eiweiss bisher experimentell nicht erweislich ist, die Benutzung von Bruchstücken desselben zum Aufbau des Protoplasmas aber durchaus wahrscheinlich erscheint.

Digitized by Google

IV. Immunität und parenteraler Eiweissstoffwechsel.

Nachdem durch unsere Versuche im Princip die Assimilirbarkeit des artfremden Eiweisses, wenigstens soweit die Hauptmasse der N-haltigen Bestandtheile in Betracht kommt, festgestellt ist, müssen wir auf die Vorstellungen zurückkommen, welche wir uns über die Beziehungen der Immunitätsvorgänge zu den Stoffwechselprocessen gebildet hatten. In unserer ersten Arbeit hatten wir die Beobachtung mitgetheilt, dass gefütterte Ziegen die Injection von Eiereiweiss nicht mit einer Mehrausscheidung im Harn beantworteten. Wurden die Thiere hingegen längere Zeit mit Eiweiss vorbehandelt, so rief eine erneute stärkere Eiweissinjection einen enormen Stickstoffzerfall hervor. Wir stellten deshalb die Hypothese auf, dass das artfremde Eiweiss vom normalen Organismus des Pflanzenfressers nicht angegriffen werde, dass dieser aber diese Fähigkeit unter dem Einfluss der Immunität gewinnt. Da wir jedoch im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen zu dem bereits mitgetheilten Resultat kamen, dass die damals für das Eiereiweiss gefundenen Versuchsergebnisse keine constanten sind, auch für andere Eiweisskörper keine Geltung besitzen, so können wir unsere frühere Deutung nicht mehr aufrecht erhalten. Immerhin bleibt doch die Thatsache bestehen, dass unter dem Einfluss der Immunität der Organismus dieser Thiere, die zuerst das Eiweiss retinirten, eine veränderte Reactionsfähigkeit gegenüber dem Eiweiss gewinnt, die im N-Stoffwechsel einen markanten Ausdruck erhält. Ob hierbei der ausgeschiedene N dem injicirten entstammt, dürfte von untergeordneter Bedeutung sein, nachdem principiell die Abbaufähigkeit des artfremden Eiweisses erwiesen ist.

Eine Vorstellung von den im Organismus sich bei diesen Vorgängen abspielenden Processen lässt sich auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse nicht gewinneu. Da aber, wie wir in unserer ersten Arbeit ausführlich darlegten, die N-Ausscheidungen beim immunisirten Thier stets mit den schwersten Krankheitserscheinungen einhergehen, so müssen wir wohl die Stoffwechselveränderung mit der bei Immunisirung so häufig beobachteten Erscheinung der Ueberempfindlichkeit zusammenbringen. Aus diesem Grund glauben wir, dass wie diese, auch die Stoffwechselalteration specifisch ist, wenngleich es uns auch nicht gelang, dafür den experimentellen Beweis zu erbringen.

Diese mit Eiweisszerfall einhergehenden Intoxicationserscheinungen bieten aus dem Grnnde ein besonderes Interesse, weil sie garnicht durch eine an sich giftige Substanz hervorgerufen werden, sondern auf eine veränderte Reactionsfähigkeit des Organismus gegenüber dieser selben Substanz zurückgeführt werden müssen. Wenn man, wie Kassowitz[1]) dies gethan hat, den von uns beobachteten Eiweisszerfall als einen toxischen bezeichnen will, so ist dagegen an sich gewiss nichts einzuwenden. Nur glauben wir, dass es nicht angängig ist, wie bisher allgemein üblich, den Eiweisszerfall durch die Giftwirkung zu erklären. Dass beide erst im Laufe der Immunisirung auftreten, führt uns vielmehr dazu, der

1) l. c.

Digitized by Google

Gegenreaction des Organismus selbst die beobachteten deletären Folgen zuzuschreiben, und somit die in den N-Ausscheidungen zum Ausdruck kommenden Veränderungen des Zellstoffwechsels als Ursache für die Gifterscheinungen anzusehen. Die Reaction, welche beim vorbehandelten Thier der artfremde Eiweisskörper auszulösen vermag und die zur weiteren Erzeugung specifischer Antikörper führen kann, ist offenbar mit einem gewaltigen Verlust an Zellmaterial verknüpft[1]); doch glauben wir auf Grund der völlig negativen pathologisch-anatomischen Befunde (vgl. unsere erste Mittheilung), dass es weniger der Untergang von Zellsubstanz ist, welche den Tod herbeigeführt als vielmehr eine eingreifende Störung des intermediären Stoffwechsels, dessen Producte explosionsartig den Organismus überschwemmen und bei dem Darniederliegen wichtiger Zellfunctionen nicht schnell genug entgiftet werden können. In diesem Sinne reihen sich vielleicht die von uns beobachteten, mit der Ueberempfindlichkeit einhergehenden Erscheinungen den aus der menschlichen Pathologie bekannten Stoffwechselkatastrophen, dem Coma diabeticum, dem Coma hepaticum und der Urämie an, mit denen sie auch im klinischen Verlauf eine gewisse Aehnlichkeit besitzen. Jedenfalls lehren unsere Versuche, dass die von v. Pirquet als „Allergie" bezeichnete Veränderung des Organismus unter dem Einfluss der Immunisierung mit einem geänderten Zellstoffwechsel einhergehen.

Wie nun die Eiweisskörper erst nach wiederholten Injectionen derartig heftige Reactionen im Organismus auslösen, so könnte es sehr wohl Substanzen geben, welche eine gleiche Wirkung auf die Zellen schon bei ihrer ersten Einführung in den Körper ausüben. Derartige Stoffe würden Gifte im gewöhnlichen Sinne sein müssen und den typischen „toxischen Eiweisszerfall" erzeugen. Dass zwischen beiden Klassen von Körpern Uebergänge möglich sind, beweisen die sehr interessanten, zuerst von Theobald Smith, sodann in grossem Umfange von Otto[2]) und Rosenau und Anderson[3]) gemachten Beobachtungen, nach denen sich beim Meerschweinchen schon durch eine einmalige Injection einer minimalen Pferdeserummenge eine zum Tode führende Anaphylaxie (Ueberempfindlichkeit) erzeugen lässt. Allerdings glauben wir nicht, dass diese Momente zu einer erschöpfenden Erklärung der Toxinwirkung genügen, da bei den eigentlichen Toxinen nach den grundlegenden Arbeiten Ehrlich's und seiner Schule offenbar die Vertheilung der Gifte auf bestimmte Organe und die Schädigung besonders lebenswichtiger Functionen die Erscheinungen beherrschen. Immerhin glauben wir, dass unsere Resultate auf engere Beziehungen der Immunitätserscheinungen zur Giftwirkung hindeuten, die ja auch auf Grund des Phänomens der Ueberempfindlichkeit ganz allgemein vermuthet werden müssen. So bringen v. Pirquet und Schick[4]) die Krankheitserscheinungen, die nach Injection artfremden Serums beim Menschen beobachtet werden, mit dem

1) Vergl. Kraus, Fieber u. Infection, l. c.

2) Leuthold-Gedenkschrift. Bd. 1.

3) A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum. Washington. 1006.

4) Münch. med. Woch. 1906. No. 2. — Die Serumkrankheit, Deuticke, 1907.

Digitized by Google

Auftreten von immunisatorisch erzeugten Antikörpern im Blut in Zusammenhang und glauben, dass der Ausbruch der Krankheitserscheinungen bei den Infectionen überhaupt durch eine Reaction des neugebildeten Antikörpers auf das Antigen erzeugt wird. Diese Ansicht wird man aber auf Grund unserer Versuche vielleicht weiter fassen können und allen Reactionen, welche die körperfremde Substanz auslöst und die erst zur Bildung der Antikörper führen, eine Mitbetheiligung an der Krankheit zuschreiben. Die active Betheiligung des Körpers an dem Vorgang der Vergiftung wird in besonders deutlicher Weise durch die in folgenden mitzutheilenden Versuche beleuchtet, in denen es gelang, auch ohne specifische Vorbehandlung, lediglich unter bestimmten Stoffwechselbedingungen mit an sich ungiftigen Substanzen schwere, zum Tode führende Vergiftungsbilder zu erzeugen.

V. Giftwirkung des artfremden Eiweisses bei Hunden.

Wie schon mehrfach erwähnt, konnten wir in den Versuchen an hungernden Hunden oder Kohlehydratthieren niemals, selbst bei intravenöser Zufuhr abundanter Eiweissmengen keine irgend welchen Giftwirkungen beobachten. Zu unserer grössten Verwunderung riefen dagegen bei Hunden, die sich im N-Gleichgewicht befanden, ohne dass ausserdem Kohlehydrate verabfolgt wurden, Injectionen derselben Eiweissmengen die schwersten Krankheitserscheinungen hervor, die meist zum Tode führten. Diese bei Versuchen, die in anderer Richtung unternommen waren, mehrfach beobachtete interessante Erscheinung veranlasste uns, systematisch in dieser Richtung Experimente anzustellen, welche zunächst mitgetheilt sein mögen.

Versuch XXI.

Hund, 12 kg. Tägl. 120 g Pferdefleisch, 50 g Speck = 4,14 g N.

Datum	Harn-N	Bemerkungen
7. 6. 06	3,16	Bilanz im Durchschnitt pro die +0,76.
8. 6. 06	3,27	—
9. 6. 06	3,38	—
10. 6. 06	3,37	—
11. 6. 06	3,68	Subcutan 175 ccm Pferdeserum.
12. 6. 06	4,42	Frisst nicht.
13. 9. 06	—	Tod!

Versuch XXII.

Hund, 6,5 kg. Tägl. 250 cm Pferdeserum + 70 g Speck per os = 2,80 g N.

Datum	Harn-N	Bemerkungen
2. 6. 05	2,51	Durchschnittsbilanz: +0,1 pro die.
3. 6. 05	2,56	—
4. 6. 05	3,08	200 ccm Pferdeserum subcutan; 70 g Speck per os; abends krank.
5. 6. 05	—	Schwer krank; frisst nicht.
6. 6. 05	—	Tod.

Digitized by Google

Versuch XXIII.

Weisser Hund, 8,7 kg. 350 ccm Pferdeserum + 100 g Speck per os = 3,87 g N.

Datum	Harn-N	Bemerkungen
13. 7. 05	3,83	Durchschn.-Bilanz pro die +0,04 g N.
14. 7. 05	3,86	—
15. 7. 05	3,81	Pferdeserum: 200 ccm subcutan, 150 per os; 100 g Speck.
16. 7. 05	—	Schwer krank.
17. 7. 05	—	Tod!

Versuch XXIV.

Hund, 7 kg. Täglich 600 g Pferdefleisch. Am 22. 12. 05 intravenöse Injection von 40 ccm Eiereiweiss. Zunächst völliges Wohlbefinden und extreme Muskelschwäche. Am folgenden Morgen wird der Hund todt aufgefunden.

Versuch XXV.

Hund, 4 kg. Während einiger Tage reichliche Fleischnahrung. Am 30. 1. 06 intravenöse Injection von 80 ccm Eiereiweiss. Zunächst völliges Wohlbefinden, am folgenden Tage grosse Schwäche. Am 1. 2. 06 erfolgt der Tod unter zunehmender Muskelschwäche und Athemstillstand.

Der folgende Versuch beweist, dass dieselben Symptome eintreten, wenn die Nahrung nach der Injection verabfolgt wird.

Versuch XXVI.

Hund, 10 kg. Hungert seit 21. 9. 06.

Am 24. 9. 06 intravenöse Injection von 200 ccm Eiereiweiss.

25. 9. 06. Der Hund nimmt bei völligem Wohlbefinden eine reichliche Mahlzeit zu sich.

26. 9. 06. Das Thier hat verminderte Fresslust, scheint krank.

27. 9. 06. Die Krankheitserscheinungen steigern sich; es besteht hochgradige Muskelschwäche. Das Thier liegt dauernd auf der Seite. Bewusstsein erhalten.

29. 9. 06. Seit Morgen komatöser Zustand. Grosse Athmung. Mittags 4 Uhr Tod.

Die Symptome in den ausgesprochenen Fällen sind sehr charakteristische. Zunächst befindet sich der Hund nach der Injection völlig wohl. Nach einigen Stunden bemerkt man an dem Thier eine zunehmende Müdigkeit, die sich zunächst darin äussert, dass der Hund sich setzt und auch nach dem Aufscheuchen wieder diese Stellung einnimmt. Die Schwäche wird dann so hochgradig, dass das Thier bei Gehversuchen förmlich zusammenknickt. Bald verharrt es nur noch in liegender Stellung, ist jedoch in diesem Stadium keineswegs gelähmt und reagirt auf seine Umgebung. Schliesslich ist es auch nicht mehr im Stande, den Kopf zu bewegen und der Tod erfolgt unter Athemlähmung. Durch künstliche Athmung gelingt es noch lange, das Herz schlagend zu erhalten. Der Sectionsbefund ergiebt ein völlig negatives Bild.

Der ganze Krankheitsverlauf kann sich auf einige Stunden erstrecken, meist erfolgt jedoch der Tod erst nach 1—2 Tagen. Im Ganzen entspricht also das Krankheitsbild vollständig dem, das wir bei überempfindlichen Ziegen beobachtet hatten.

Digitized by Google

Des weiteren verfügen wir noch über einige 20 Versuche an 18 verschiedenen, mit Fleisch gefütterten Hunden. Bei einem grossen Theil zeigten sich dieselben schweren Intoxicationserscheinungen, ohne dass aber der Tod erfolgte; andere Hunde erkrankten nur leicht, ein Theil liess überhaupt keine deutlichen Krankheitserscheinungen erkennen. Niemals aber wurden Vergiftungssymptome bei hungernden Hunden beobachtet[1]), oder wenn dieselben mit Fett allein oder mit kohlehydratreicher Kost ernährt wurden. Ebensowenig wirkte Hundeserum giftig.

Worauf diese Inconstanz der Resultate beruht, vermögen wir trotz der mannigfaltigsten Versuche in dieser Richtung nicht anzugeben. Das Nächstliegende wäre wohl an gewisse Veränderungen der injicirten Eiweisskörper zu denken. Konnte doch Weichardt ganz ähnliche Symptome mit seinem Ermüdungstoxin, d. h. Stoffen, die bei schonender Oxydation oder Reduction von Eiweiss entstehen, erzielen, wobei sich allerdings gerade Hunde gegen das Ermüdungstoxin als sehr resistent erwiesen. Wir haben aus diesem Grunde das Serum vor der Injection verschieden lange Zeit unter den verschiedensten Bedingungen sich selbst überlassen, ohne aber dadurch constantere Resultate zu erzielen. Selbst gefaultes Serum erwies sich als nicht besonders giftig. Ueber die Art der giftigen Substanz vermögen wir natürlich unter diesen Umständen auch nichts auszusagen. Trotzdem möchten wir die Möglichkeit bisher nicht fassbarer Veränderungen der Eiweisskörper nicht von der Hand weisen. Höchst wahrscheinlich werden aber über das Schicksal der Thiere noch gewisse Vorgänge an den Organen entscheiden, die sich bisher unserer Kenntniss entziehen, worauf wir noch zurückkommen. Schliesslich müssen wir doch in Betracht ziehen, dass der Tod nur ein sehr grobes Kriterium der eingetretenen Erkrankung ist und wir hoffen, dass es gelingen wird, durch genauere Verfolgung der Gewichts- und Temperaturcurve oder durch chemische Untersuchung der Ausscheidungen auch in den klinisch weniger ausgesprochenen Fällen eine Erkrankung exact nachweisen zu können.

Die Abhängigkeit der Vergiftungserscheinungen von der Ernährung, wie wir sie an Hunden gesehen haben, scheint uns nun in naher Beziehung zu den sehr interessanten Beobachtungen zu stehen, die in neuester Zeit Finkelstein unter der Bezeichnung der alimentären Intoxication zusammengefasst hat. Dieser Begriff bezeichnet ein klinisch scharf bestimmtes Krankheitsbild, welches bei Säuglingen bisweilen nach Darreichung einer an gewissen Nahrungsmitteln zu reichlichen Kost beobachtet wird. Vorbedingung für das Zustandekommen dieser Erscheinungen ist eine vorhergehende Schädigung des kindlichen Organismus durch Ernährungsstörungen oder durch Krankheit. Finkelstein[2]) nimmt daher an, dass durch die vorangegangenen

1) Eine Ausnahme machte nur ein Hund, der bereits 3 Wochen hungerte und sich im Stadium der prämortalen N-Ausscheidung befand. Bei diesem rief die intravenöse Injection einer mässigen Pferdeserummenge schon nach kurzer Zeit den Tod hervor. Es ist dies von theoretischem Interesse, da daraus hervorgeht, dass offenbar nicht die Nahrungszufuhr, sondern die Stärke der im Körper zur Zeit des Versuchs ablaufenden Eiweisszersetzung auf das Resultat von Einfluss ist.

2) Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 65. H. 3 u. 4.

Digitized by Google

Schädlichkeiten eine Störung der „Stoffwechselfunction“ eingetreten ist, in Folge deren die reichliche Einführung neuer Nährstoffe zu einem völligen Zusammenbruch der Stoffwechselmechanismus führt. Das Krankheitsbild der alimentären Intoxication wird daher von Finkelstein mit der Urämie und dem Coma diabeticum in Beziehung gebracht[1]. Auffallend ist allerdings, dass Finkelstein Intoxicationserscheinungen nur bei Darreichung von Zucker und Fett, nicht aber bei Zufuhr von Casein beobachtete; doch dürfte dieser Unterschied bei den so gänzlich verschiedenen Bedingungen im Organismus des ausgewachsenen Hundes und des menschlichen Säuglings kaum allzuschwer ins Gewicht fallen. Welcher Art diese Stoffwechselstörung ist, darüber vermögen wir exacte Angaben nicht zu machen. Es ist aber in unserem Falle wohl das naheliegendste, an eine Störung des intermediären Eiweissstoffwechsels zu denken, und hierfür könnte vielleicht die ausserordentliche Aehnlichkeit sprechen, welche die von uns beobachteten Krankheitserscheinungen mit jenen zeigen, die zuerst Pawlow an Hunden mit Eck'scher Fistel nach Fleischnahrung studirte. Diese Thiere gehen bekanntlich in Folge Ausschaltung der Leber an Carbaminsäurevergiftung zu Grunde. Die Thatsache, dass auch unsere Hunde nur nach Fleischnahrung erkranken, lässt daran denken, dass das artfremde Eiweiss in erster Linie in den Leberstoffwechsel eingreifen und die Harnstoffsynthese stören könnte. Die Wirkung der Eiweissinjection wäre dann in Parallele zu setzen mit den Schädlichkeiten, welche nach Finkelstein beim intoxicirten Säugling den Ausbruch der Katastrophe vorbereiteten. Diese Annahme ist natürlich zunächst hypothetisch. Wir werden aber versuchen, ob sich nicht durch Bestimmung der Ammoniakausscheidung und Verfolgung des Aminosäurenstoffwechsels bei unseren Hunden Anhaltspunkte für einen gestörten Leberstoffwechsel gewinnen lassen werden.

---

1) Wegen der Aehnlichkeit der an unseren Hunden beobachteten Vergiftungserscheinungen mit dem klinischen Bild der Urämie haben wir untersucht, ob etwa das von Neisser und Döring entdeckte Phänomen der Hemmung der Hämolyse durch auf 56° erwärmtes urämisches Serum in unseren Fällen vorhanden ist, jedoch mit negativem Erfolg. Dagegen machten wir die Beobachtung, als wir das Serum von immunisirten Hunden mittels der Methode der Complementablenkung auf die Gegenwart von Eiweissamboceptoren untersuchten, dass eine ausgesprochene Hemmung der Hämolyse durch das inactivirte Serum dieser Thiere auch ohne Antigen zu constatiren war.

Digitized by Google

LII.

Aus dem Thierphysiologischen Institut der Berliner landwirtschaftl. Hochschule.

Ein neuer Apparat zur Bestimmung des Sauerstoffgehaltes und der Kohlenoxydcapacität des Blutes.

Von

Dr. **Johann Plesch** (Budapest).

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Müssen wir auch die Pumpen-Blutgasanalyse als die exacteste ansehen, so wurde sie doch wegen der schweren und umständlichen Methodik und wegen der erforderlichen theueren Einrichtungen, nur von verhältnissmässig wenig Forschern cultivirt.

Diesen Umständen ist es zuzuschreiben, dass die physiologischen wie die pathologischen Fragen, die mit den Blutgasen in Zusammenhang stehen, nur sehr wenig aufgearbeitet sind und noch einer Lösung harren.

Es hat somit jedes Verfahren, welches die Blutgasanalyse ohne Pumpen ermöglicht, ein gewisses Interesse zu beanspruchen. Ich gebe in dieser Abhandlung ein Verfahren an, mit welchem wir nicht nur den Sauerstoffgehalt, sondern auch die Kohlenoxydcapacität, Kohlensäuregehalt und eventuell die Gasspannung des Blutes auf einfache Weise und in relativ kurzer Zeit und mit ausreichender Genauigkeit bestimmen können.

Beschreibung des Apparates[1]).

Der Apparat, den ich bei meinem Verfahren gebrauche, besteht aus zwei Haupttheilen, und zwar aus dem Gasanalysen- und aus dem Absorptionstheil. Im Gasanalysentheil haben die allgemein gebrauchten Kalilauge- und Pyrogallatpipetten Anwendung gefunden und zwar in der von Haldane empfohlenen Anordnung. Natürlich musste auch dieser Theil dem Absorptionstheil und den Versuchen entsprechend geändert werden.

Die Gasmessröhre II (Fig. 1) dient zur Aufnahme von Gasen. Er kann oben mit einem T-Hahn entweder verschlossen oder mit dem Blutrecipienten I oder mit den Pipetten VI und IV communiciren. Die

1) Der Apparat wird in der Glastechnischen Werkstätte von Bleckmann und Burger, Berlin, Auguststr. 3 verfertigt.

Digitized by Google

Messröhre ist so calibrirt, dass der obere Theil 30 ccm Inhalt hat und der ausgezogene Theil 5 ccm. Der 5 ccm fassende Theil ist auf 0,02 ccm eingetheilt und ermöglicht noch eine ziemlich genaue Schätzung in der dritten Decimale. Die Messröhre communicirt mit dem Quecksilberbehälter 2, mit dessen Hülfe in der Messröhre Gas eingesaugt oder hinausgetrieben werden kann. Hahn C hat ebenfalls eine T-Bohrung und kann die Pipette IV mit der Messröhre oder mit der Pipette VI verbinden.

Pipette IV ist mit zahlreichen dünnwandigen Glasröhrchen gefüllt und trägt im capillaren oberen Theil eine Marke. Am unteren Ende ist sie communicirend mit dem Behälter 4 und der Capillare V verbunden. Die Capillare trägt in derselben Höhe wie IV eine Marke und ist durch einen T-Hahn mit der Gasbürette III verbunden. — Der Hahn d stellt eine Verbindung her zwischen III und V und zwischen III und Aussenluft und V und Aussenluft.

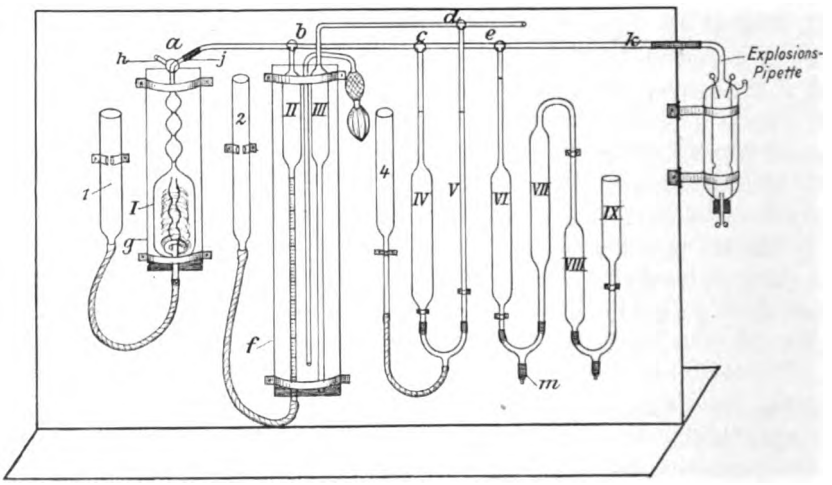


Fig. 1.

III ist am unteren Ende eingeschmolzen und hat ebenfalls 35 ccm Inhalt wie die Messröhre II.

Pipette VI trägt am oberen Ende nahe an der Capillarenmündung eine Marke und ist ebenfalls mit dünnwandigen Glasröhren gefüllt. Durch den T-Hahn e kann die Pipette verschlossen oder mit IV verbunden werden, oder es kann mit Hülfe des Hahnes der Weg nach der Explosionspipette hergestellt werden. Die Pipette VI communicirt mit VII, VIII und IX.

Die Röhren II und III sind in einem mit Wasser gefüllten Cylinder untergebracht, welcher von unten mit einem Gummistopfen gedichtet ist. Der Inhalt des Wassermantels wird mit Hülfe eines Doppelgebläses gleichmässig durchgemischt.

I hat am oberen Ende den Dreiweghahn a, wodurch es mit den Capillaren j und h in Verbindung zu bringen ist.

Digitized by Google

Die drei Kugeln der Recipienten I gehen durch Capillaren in einander über und sind durch Marken abgegrenzt. Die Kugeln sind inclusive der Hahnbohrung calibrirt und jede Kugel fasst zwischen 2 Marken ca. 2 ccm.

Unter den Kugeln erweitert sich der Recipient in ein cylinderförmiges Gefäss, in welchem zur Vergrösserung der Oberfläche eine Glasröhrenspirale und mehrere Kugeln eingeschmolzen sind; Glasröhren sind hier darum nicht anwendbar, weil sie durch das Quecksilber gehoben und an die Wand des Cylinders gepresst werden, wodurch Luftblasen zurückgehalten werden. Der Recipient ist mit dem Quecksilberbehälter 1 verbunden.

Der Apparat kann auf verschiedene Weise gebraucht werden und ist durch geringe Aenderungen für die meisten Gasanalysen ausreichend.

Gebrauch des Apparates.

Bei Luft- oder Gasgemischanalysen wird die Messröhre II durch eine durchwegs getheilte cylindrische Röhre ersetzt, sowie die Röhre III, die den gleichen Inhalt haben muss wie II.

Das Verfahren mit diesem Apparat ist bei einer Gasanalyse folgendes:

Pipette IV und Capillare V wird von 4 aus mit 20 proc. Kalilauge gefüllt, und zwar werden die Hähne a, b und c dabei so gestellt, dass die Pipette bei h und die Capillare V bei d nach aussen offen steht.

Ebenso wird durch einen Schlauch, der bei m angebracht wird, die Pipette VI und der Behälter VII mit alkalischem Pyrogallat gefüllt. Gegen die Aussenluft wird das Pyrogallat von den mit concentrirter Kalilauge gefüllten Behältern VIII und IX geschützt. Die Behälter VIII und IX müssen vor dem Einfüllen des Pyrogallats in die Pipette gefüllt werden. Der Hahn e wird so gestellt, dass die Pipette VI nach aussen communicirt.

Durch den Schlauch bei m wird mit Hülfe eines Trichters das Pyrogallat eingefüllt.

Das Eudiometer II wird von 2 aus mit Quecksilber gefüllt.

Um mit der Wasserdampfspannung nicht rechnen zu müssen, bringen wir einen kleinen Tropfen schwach angesäuertes Wasser in die Messröhre.

Um den Apparat für eine Analyse gebrauchsfertig zu machen, sind folgende Dinge zu beachten. Die T-Hähne b, c und e werden so gestellt, dass II mit VI verbunden wird. Durch Senken des Quecksilberbehälters 2 wird das Pyrogallat bis zur Marke hinaufgesaugt und jetzt die Pipette durch entsprechende Stellung von e versperrt.

Bei der Einstellung der Kalilauge auf die Marke wird II mit IV verbunden und ebenfalls von 2 aus bis zur Marke aufgesaugt. Ist dies geschehen, so wird Hahn b gegen a gedreht und der Stickstoff aus dem Eudiometer herausgetrieben. Jetzt wird das capillare Ende h mit dem Gasometer verbunden und durch Senken von 2 das zu untersuchende Gas in II eingesaugt.

Digitized by Google

Um die Druck- und Temperaturschwankungen nicht berücksichtigen zu müssen, dient der angebrachte und gleich zu beschreibende, von Haldane angegebene Thermobarometer.

Wird der T-Hahn d so gestellt, dass III und V mit der Aussenluft communiciren kann, so wird die Kalilauge in der Capillare V durch Heben und Senken von 4 in derselben Höhe wie in IV eingestellt werden können. Verbinden wir durch entsprechende Hahnstellung von c und b der Messröhre II und die KOH-Pipette IV, so wird, wenn das Gas in II unter atmosphärischem Druck steht, das Niveau der Kalilauge in 4, IV und V in gleicher Höhe stehen, da in allen drei Gefässen ebenfalls atmosphärischer Druck herrscht. Ebenso wird auch im Gefäss III atmosphärischer Druck sein. Drehen wir jetzt den Hahn d derart, dass bei Abschluss von der Aussenluft III und IV communicirt, so ist die Luft bei atmosphärischem Druck und bei der Temperatur im Wassermantel f eingesperrt. Unter denselben Bedingungen steht das Gas in die Messröhre II. Das Princip des Haldane'schen Thermobarometers besteht darin, dass das Volum des Gases im Thermobarometerrohr durch eine Druckvariation, welche mit Hülfe von Rohr 4 ausgeübt wird, constant erhalten wird. Sobald wir dann durch Verschieben des Niveaurohrs 2 den Stand der KOH in IV auf den ursprünglichen Stand gebracht haben, herrscht in II derselbe Druck, den wir eben in III behufs Einstellung auf das ursprüngliche Volumen erzeugt haben.

Ist nun das Eudiometer mit dem zu untersuchenden Gas gefüllt, so wird das Gasvolumen bei der Einstellung auf den Marken in der Messröhre abgelesen.

Zur Bestimmung der Kohlensäuremenge wird das Gas in die Kalilaugepipette IV getrieben. Nach mehrmaligem Zurücksaugen und Hinübertreiben ist in ca. 2 Minuten sämmtliche Kohlensäure absorbirt. Es wird jetzt das Gasvolumen festgestellt, indem wir die Kalilauge in der Pipette IV bis ca. in die Höhe der Marke hinaufsaugen, den Wassermantel gründlich mischen, durch Höhen-Verschiebung von 4, in der Capillare V die Lauge auf die Marke einstellen, und endlich präcise mittelst Heben oder Senken von 2, auch in IV die Lauge auf die Marke einstellen.

Bei jeder Volumablesung ist diese Folge zu beachten.

Nach der Kohlensäureablesung wird das Gas in die Pyrogalluspipette getrieben und hier von Sauerstoff befreit; dabei werden die Hähne so gestellt, dass II und VI mit einander communiciren und der kurze Schenkel der T-Bohrung von c nach oben steht, wodurch bei Abschluss von IV der Capillarenweg frei wird.

Das nach der weiter unten angegebenen Art hergestellte alkalische Pyrogallat absorbirt bei der grossen Oberfläche, welche durch die in der Pipette befindlichen Glasröhren gegeben ist, binnen 5—6 Minuten sämmtlichen Sauerstoff. Wir erkennen die Beendigung der Absorption daran, dass das Pyrogallat, welches bei Anwesenheit von Sauerstoff in dicker brauner Schicht an der Wand der Pipette langsam herunterfliesst, sobald die Absorption vollendet ist, rasch, ohne an der Wand kleben zu bleiben, zurückfliesst. Die Pipette ist dann durchsichtig und nur ein wenig

Digitized by Google

grünlich colorirt. Ist sämmtlicher Sauerstoff absorbirt, so wird das Pyrogallat bis zur Marke hinaufgesaugt und durch eine $^1/_8$-Drehung des Hahnes e die Pipette VI verschlossen. Das nach der Sauerstoffabsorption zurückgebliebene Gasvolumen wird auf die oben beschriebene Art eingestellt und abgelesen.

Bei Luftanalysen giebt der Rest den Stickstoff. Man thut gut, vor jeder Analyse durch Absorption der Kohlensäure und des Sauerstoffs die todten Räume des Apparates vorerst auf die beschriebene Weise mit Stickstoff zu füllen.

Für Luft- und Respirationsgasanalyse würde die Bestimmung des Sauerstoffs, der Kohlensäure und des Stickstoffs genügen.

Zur Bestimmung des Kohlenoxyds kann die weiter unten für Sauerstoffcapacität-Bestimmung des Blutes beschriebene Methode angewendet werden. Aber es ist mit dem Apparate auch möglich, das CO durch Verpuffung zu bestimmen.

Dazu dient die Explosionspipette von Zuntz[1]) (Fig. 1), die am Apparat so angebracht werden kann, dass sie hinter die Wand des Apparates zu klappen ist, damit durch Explosion der Pipette bei event. zu starker Verpuffung nicht der ganze Apparat leide. Es ist dies nur eine Vorsichtsmaassregel, die bisher noch durch keinen Unfall begründet ist.

Handhabung des Apparates bei Blutgasanalyse.

Um mit dem Apparate Blutgasanalysen anstellen zu können, gestaltet sich das analytische Verfahren folgendermaassen:

Von h aus wird die Messröhre mit reinem Kohlenoxyd gefüllt. Das Kohlenoxyd ist am zweckmässigsten aus Oxalsäure und Schwefelsäure herzustellen. Bei gelindem Erwärmen entsteht aus

$$CO_2H,\ CO_2H = CO_2 + CO + H_2O,$$

wir müssen somit, um die Kohlensäure zu absorbiren, das Gas durch einen Natronkalkthurm leiten. Damit wir das Gas stets vorräthig haben, kann es in einem Gasometer aufgefangen werden, aus welchem wir dann den Apparat füllen können.

Es ist gut, wenn wir vor dem Versuch das Gas in die Lauge und in das Pyrogallat treiben, um es von event. Sauerstoff oder Kohlensäure zu befreien.

Der Apparat wird dann eingestellt und das CO-Volumen abgelesen. Jetzt wird der Dreiweg-Hahn a (Fig. 1) so gestellt, dass eine Verbindung zwischen I und zwischen der Capillare h geschaffen wird.

Von Quecksilberbehälter 1 aus wird der Recipient und die Capillare h mit Quecksilber gefüllt. Es ist wichtig, dabei darauf zu achten, dass weder an den Wandungen noch in den eingeschmolzenen Spiralen und Kugeln Luftblasen kleben bleiben. Bei reinem und trockenem Gefäss und bei langsamen Heben des Füllgefässes ist die Gefahr nicht gross. Doch thut man gut, nachdem der Recipient vollkommen mit Quecksilber

1) Beschrieben von Preti, Zeitschr. f. Biochemie.

Digitized by Google

gefüllt ist, den Hahn a abzusperren und dann den Quecksilberbehälter tief zu senken. Durch den im Innern des Gefässes entstehenden starken negativen Druck werden die Luftblasen frei, sammeln sich im oberen Theil des Gefässes und können dann hinausgetrieben werden.

Um in den Recipienten Blut saugen zu können, ist es zweckmässig, mit einer Gummiverbindung an h eine Capillare anzubringen. Diese Capillare tauchen wir in ein mit Blut gefülltes Gefäss und saugen daraus durch vorsichtiges Senken von 1 je nach der Menge des vorhandenen

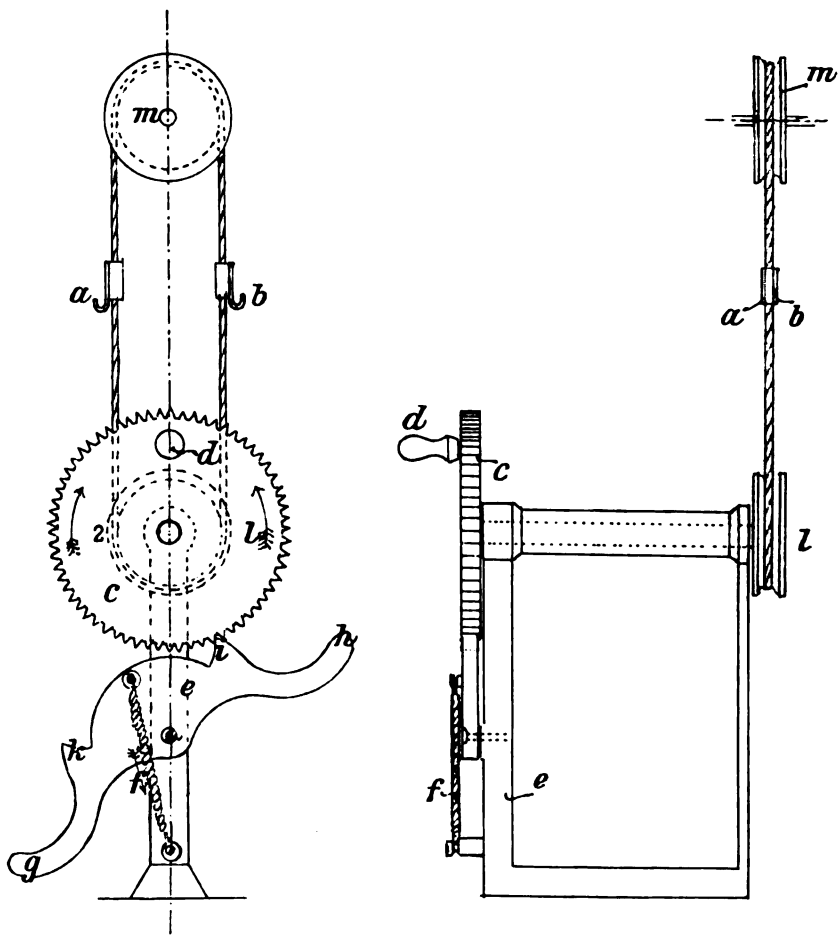


Fig. 2.

Blutes eine, zwei oder alle drei Kugeln des Recipienten bis zur Marke voll. Jetzt drehen wir den Dreiweghahn a gegen das Eudiometer, den Hahn b gegen 1 und treiben vorsichtig, damit kein Schaum entsteht, CO zum Blut herüber. Senken wir dabei 1, ohne 2 zu heben, so wird das Gas unter negativem Druck sein, oder heben wir 2, ohne 1 zu senken, so ist das CO unter positivem Druck. Um die Einstellung bei der Ablesung des Gasvolumens sicherer zu gestalten, habe ich als einen Ergänzungstheil bei dem Apparate einen Schnurlauf angewendet (Fig. 2).

Digitized by Google

Eine in sich geschlossene Schnur ist über ein in 1 m Höhe befestigtes, mit einer tiefen Rille versehenes und um seine Axe frei drehbares Rad m gezogen. Die Schnur läuft unten ebenfalls in der Rille eines Rades l, welches mittelst eines Hebels d gedreht werden kann. In der Axe dieses Rades ist auch ein Zahnrad e angebracht, welches wir in zwei Richtungen drehen und arretiren können, je nachdem der linke (k) oder der rechte (t) Zahn eines durch die Stahlfeder f bequem verstellbaren Hebels e eingestellt wird. Die angespannte Schnur läuft somit circulär. Es ist klar, dass zwei in der Ruhestellung gegen einander stehende Punkte der Schnur bei dem Drehen sich in entgegengesetzter Richtung bewegen werden, und der eine davon ebenso viel steigt, wie der andere sinkt. Wenn wir somit in einer gewissen Höhe zwei Haken a und b an die Schnur anbringen, welchen wir die Quecksilberbehälter 1 und 2 anhängen, so wird in den communicirenden Gefässen I und II befindliches Gas unter einem Druck stehen, welcher bei der compensirenden Bewegung des einen Behälters nach unten, des anderen nach oben unverändert bleiben muss, wenn die Gefässe gleich gross sind. Durch diese Vorrichtung ist daher nicht nur die Sicherheit beim Arbeiten erreicht, sondern die Möglichkeit gegeben, die Sättigung des Blutes mit Kohlenoxyd bei jedem beliebigen Druck vornehmen zu können. Mit dieser Vorrichtung ist auch die Einstellung bei der Ablesung des Gasvolumens auf das Genaueste auszuführen, indem der Radius der Räder ziemlich klein gewählt ist.

Die Sättigung wird um so schneller vor sich gehen, je grössere Oberfläche des Blutes mit dem CO in Berührung kommt. Beim Schütteln entstehen Blasen, deren capillare Wände das CO aufnehmen und das CO und O_2 abgeben. Die Blasenentstehung muss aber bei diesem Apparat vermieden werden, da sonst eine Abmessung des Gases nicht gut möglich ist. Es ist darum nöthig, durch wiederholtes Heben und Senken der Quecksilbergefässe das Blut zu vermengen, damit immer eine andere Schicht mit dem Kohlenoxyd in Berührung kommt. Die Sättigung des Blutes geschieht, indem das CO in I getrieben wird, wodurch das Blut in den unteren Theil des Gefässes verdrängt wird. Das Blut verschmiert sich an der inneren Wand der Kugeln, der Spirale und des Gefässes. Um die Sättigung bei beliebiger Temperatur vornehmen zu können, ist I von einem Wassermantel umgeben. Für die bequemste Art, den Wassermantel g auf einer beliebigen Temperatur constant zu erhalten, empfehle ich die Erwärmung durch elektrischen Strom. Ich gebrauchte dazu eine 10 Kerzen starke Glühlampe von Kerzenform, die an der Fassung mit Guttapercha isolirt war. In den Leitungsdraht schaltete ich einen Schieberrheostat und steckte dann die Lampe in den Wassermantel. Durch die Verschiebung des Rheostates konnte ich jede beliebige Temperatur bis 42° constant erhalten. Der Wassermantel ist gross genug, um noch ein Thermometer und eine Mischröhre fassen zu können. Im Laufe der Mischung von Blut und Gas wird nicht nur Kohlenoxyd vom Blute absorbirt und Sauerstoff frei werden. Ausserdem wird wegen der Spannungsdifferenz das Blut viel von seiner Kohlensäure und dem physikalisch absorbirten Stickstoff verlieren. Es wird somit das Gasgemisch

Digitized by Google

nach einiger Zeit Kohlenoxyd, Sauerstoff, Kohlensäure und Stickstoff enthalten.

Nach längerem Mischen bringen wir dieses Gasgemisch in das Eudiometer zurück, wobei darauf geachtet werden muss, dass auf der Oberfläche des Blutes keine Schaumblasen sich befinden. Etwaiger Schaum ist durch schwache Bewegung des Blutes im obersten capillaren Theil des Blutes ohne besondere Mühe fortzubekommen.

Es muss das Blut so eingestellt werden, dass es die Hahnbohrung des Dreiweghahnes füllt.

Das zurückgezogene Gas wird, nachdem sich die Temperatur ausgeglichen hat, auf das Thermobarometer eingestellt, das Volumen abgelesen und notirt. Dann wird die Kohlensäure und der Sauerstoff durch Absorption bestimmt.

Die Sättigung wiederholen wir so oft, bis keine Absorption von CO resp. keine Abgabe von CO_2 und O_2 mehr erfolgt, d. h. bis das Gasvolumen keine Aenderung mehr zeigt.

Berechnung der Resultate.

Die Thermobarometer-Einrichtung ermöglicht die procentische Zusammensetzung von Gasgemischen ohne Weiteres zu berechnen.

Bei den Blutgasanalysen müssen wir aber die gefundenen Werthe in absoluten Zahlen angeben. Um das ausführen zu können, sind folgende Punkte zu beachten.

Das CO-Volumen wird bei Atmosphärendruck abgelesen, den wir notiren. Ebenso muss an dem im Wassermantel steckenden Thermometer die Temperatur abgelesen werden. Aus dem Volumendruck und Temperatur können wir die Reduction des Gases auf 760 mm Druck, 0° und Trockenheit berechnen. Jedes im Laufe des Versuches mit Hülfe des Thermobarometers abgelesene Gasvolum kann durch einfache Proportion auf 0°, 760 mm und Trockenheit reducirt werden. Wollen wir die Sauerstoffcapacität des Blutes berechnen, so ist die Temperatur, bei welcher das Blut mit Luft oder Sauerstoff geschüttelt wurde, zu notiren, da die Sauerstoffaufnahmefähigkeit sowie die physikalische Absorption von der Temperatur des Blutes abhängig ist.

Zur Bestimmung der absoluten CO-Capacität des Blutes muss die Temperatur, bei welcher das Blut vor Einfüllung in den Apparat mit Luft gesättigt war, sowie diejenige, bei welcher die Behandlung mit CO vorgenommen wurde, bekannt sein, ferner der Druck. Es ist dies darum nöthig, weil wir im Restgas ausser dem Kohlenoxyd noch diejenige Menge von Stickstoff haben, die im Blute physikalisch absorbirt vorhanden war.

Bei der Berechnung des sich dem CO beimengenden N nehmen wir an, dass das Blut 92 pCt. derjenigen Stickstoffmenge absorbirt enthält, welche Wasser bei gleicher Temperatur und gleichem Druck aufnehmen würde.

Kritik der Methodik.

Es fragt sich, ob wir verlässliche Resultate bezüglich der vier in Frage kommenden Gase bei diesem Verfahren zu erwarten haben. Be-

Digitized by Google

züglich des Sauerstoffs, Kohlenoxyds und Stickstoffs kann ich dies ohne Weiteres bejahen, wogegen ich mich bezüglich der Kohlensäure reservirter verhalten möchte.

Wir wissen seit den grundlegenden Untersuchungen von Hüfner, Bohr und Haldane, dass das Hämoglobin circa 134mal grössere Affinität zum Kohlenoxyd hat, als zum Sauerstoff[1]). Die Sättigungsdauer mit CO würde sich somit in der capillaren Schicht fast momentan vollziehen. Die Sättigungsdauer hängt somit von der durch die eingegeschmolzene Spirale und Kugeln bewirkten Vergrösserung der Oberfläche ab. Bei dem Bewegen des Blutes in dem Gefässe verschmiert sich stets eine andere Portion in capillarer Schicht an die Wand des Gefässes. Aus der Spannungsdifferenz erklärt sich auch das quantitative Freiwerden des Stickstoffs.

Es ist eine alte Erfahrung, dass die Kohlensäure das Blut am schwersten verlässt. Wir müssen im Blute mit dissociabler und mit der an Alkalien gebundenen Kohlensäure rechnen. Bei dem Auspumpen des Blutes wird sämmtliche CO_2 das Blut verlassen, wogegen bei meinem Verfahren nur diejenige Kohlensäure dem Blute entweichen wird, welche durch Herabsetzung des Partialdruckes auf Null herausgetrieben werden kann. Es wäre bei den künftigen Versuchen interessant, zu erforschen, wie sich die Menge der dissociablen Kohlensäure zur auspumpbaren Menge verhält.

Wollen wir in unserem Apparat die Kohlensäure mit schwacher Phosphorsäure aus dem Blute hinaustreiben, so können wir durch die Capillare h dieselbe langsam in kleiner Menge einsaugen lassen. Nur ist es dann nöthig, auch die Capillare h zu calibriren, da bei diesem Versuch das in der Capillare befindliche Blut ebenfalls in Betracht kommt.

Wollen wir das absorbirte Kohlenoxyd zur Probe der Genauigkeit des Apparates wieder heraustreiben, so saugen wir erst 1 ccm $^1/_4$ proc. Ammoniaklösung ein und vermengen sie mit dem Blute, bis es lackfarben wird. Danach lassen wir Ferricyankalium hinzutreten, wodurch, wie es seit Hüfner-Haldane bekannt ist, das absorbirte CO frei wird, und wir erhalten wieder das originale Volumen des Kohlenoxyds. Bei diesem Experiment ist es nicht nöthig den Caliberwerth der Ansatzcapillare, durch welche die Reagentien eingesaugt werden, zu kennen, da doch das in der Capillare befindliche Blut kohlenoxydfrei ist und so das Resultat nicht beeinträchtigen kann. Ich muss aber zu diesem Experiment bemerken, dass die Ferricyanidprobe in dem Apparat nur mit der grössten Vorsicht ausgeführt werden kann, und es darf nur mit sehr schwachem negativen Druck angesaugt werden, da sich sonst leicht Schaum bildet, der sehr schwer wegzubringen ist. Die Ammoniakdämpfe stören das Resultat nicht, da, wie angegeben wurde, im Eudiometer sich ein Tropfen schwefelsaures Wasser befindet, welches die Ammoniakdämpfe absorbirt.

Die Möglichkeit der Fortsetzung des Versuches bis zu der Volumconstanz des Gases bietet eine Sicherheit im Arbeiten, welche bei keiner

1) Vergl. Loewy und Zuntz in Michaelis, Sauerstofftherapie. S. 52. Berlin, Hirschwald. 1906.

Digitized by Google

anderen Methode möglich ist. Wir haben sozusagen den Versuch in der Hand und arbeiten so lange, bis wir uns überzeugt haben, dass wir nichts mehr zu erwarten haben. Es kann damit bei unserem Versuch die Möglichkeit ausgeschlossen werden, die Sättigung unvollkommen ausgeführt zu haben. Die Sauerstoffzährungsgefahr ist auch nicht grösser als bei dem Pumpenarbeiten, da der grösste Theil des Hämoglobins binnen sehr kurzer Zeit vom Sauerstoff befreit wird. Die Menge des Blutes, mit der wir arbeiten, kann absolut genau festgestellt werden. Ausserdem kommt noch in Betracht, dass wir mit dem Apparat gut stimmende Resultate erzielt haben.

Das Pyrogallat geniesst nicht dasselbe Vertrauen. Wichtig ist für das Pyrogallat, sich an die Haldane'sche Vorschrift zu halten. Haldane nimmt zu Absorptionszwecken auf 100 g reinem KOH 50 g Wasser. Das entspricht einer 75 proc. KOH-Lösung und muss 1,55 spec. Gewicht haben. Zu 100 g dieser Lösung fügt er 10 g Pyrogallussäure hinzu. Das so hergestellte Pyrogallat absorbirt nach meinen diesbezüglichen Untersuchungen, die noch durch zahlreiche Luftanalysen unterstützt wurden, quantitativ den Sauerstoff und lässt keinen auf andere Weise nachweisbaren Rest zurück.

Nummer des Versuches	Datum	Absorptionsanalyse					Pumpenanalyse		Berechneter Sättigungsgrad des Blutes mit O_2	Hämoglobingehalt des Blutes in Procenten spectrophotometrisch bestimmt	Berechnete O_2-Capacität aus dem Hämoglobingehalt	Bemerkungen
		Angewandte Blutmenge	Temperatur der Luftsättigung	Temperatur der CO-Sättigung	in Procent. des Blutvolumens O_2	in Procent. des Blutvolumens CO	Schüttel-Temperatur	O_2 in Procenten des Blutvolumens				
I.	6. 12. 06	6,05	10°	37°	14,33	15,91	37°	13,38	84,1	14,48	18,96	Frisches Hundeblut vor Einfüllen in den Apparat mit Luft kräftig geschüttelt.
II.	13. 12. 06	6,05	10°	37°	22,74	27,12	37°	24,73	91,1	19,54	26,55	Ein Tag altes Blut vor dem Einfüllen mit Luft geschüttelt.
III.	10. 1. 07	6,05	18,5°	37°	20,84	22,13	37°	18,26	82,5	—	—	Frisches Hundeblut vor Einfüllen nicht geschüttelt.
	11. 1. 07	6,05	12,5°	37°	20,44	22,75			80,0	—	—	Dasselbe. Ein Tag altes Hundeblut bei 12,5° mit Luft kräftig geschüttelt.
IV.	13. 2. 07	6,51	37°	37°	16,08	16,43	37°	16,19	98,5	13,1	17,55	Frisches Hundeblut aus Schüttelbirne in den Apparat gefüllt.

Bei den in der Tabelle befindlichen Versuchen legte ich vorerst den Hauptwerth auf die CO-Capacität. Vergleichen wir die Zahlen mit den nach der spectrophotometrischen Bestimmung berechneten Sauerstoffcapacitätszahlen, so finden wir bei Versuch I und V, dass die berechnete Zahl, wenn wir bei der Berechnung die Hüfner'sche Mittelzahl von

Digitized by Google

1,34 ccm für 1 g Hämoglobin einsetzen, um 2,95 pCt. resp. 1,12 pCt. grösser und bei Vers. II um 0,57 pCt. kleiner ist. Wir wissen aber, dass diese Hüfner'sche Mittelzahl ziemlich grosse Schwankungen zeigt. Immerhin können sie zu einem informativen Vergleich herangezogen werden.

Vergleichen wir die durch Absorption gewonnenen Zahlen mit den durch Pumpe gewonnenen O_2-Werthen, so sehen wir zunächst, dass diese stets grösser sind als die letzteren. Es ist dies ja auch nicht anders zu erwarten, indem wir doch wissen, dass die Sättigung mit Sauerstoff bei 150 mm Partialdruck und 37° C. nur etwa 88 pCt. beträgt, im Gegensatz zu dem Kohlenoxyd, wo wir 99—100 pCt. Sättigung zu erwarten haben. Berechnen wir unter der Annahme, dass die CO-Zahlen voller Sättigung entsprechen, aus den durch Pumpenanalyse gefundenen O_2-Werthen die procentige Sauerstoffsättigung des Blutes bei atmosphärischer Luft und bei 37°, so finden wir, dass im Vers. I 84,1, II 91,1, III 82,5 und 80,0, IV 98,5 pCt. O_2 der absoluten Aufnahmefähigkeit enthalten war.

Die durch Pumpe und durch Austreibung gewonnenen Sauerstoffzahlen sind bei meinen Versuchen, ausser Versuch IV, nicht mit einander zu vergleichen, indem kein Gewicht auf die O_2-Sättigung vor der Einfüllung im Absorptionsapparat gelegt wurde. Nur bei Vers. IV, wo direct aus der Schüttelbirne das Blut theils in die Pumpe, theils in den Apparat gebracht wurde, ist auf dieses Moment geachtet worden und hier beträgt die Differenz zwischen den beiden, auf verschiedenen Wegen gefundenen Werthen nicht mehr als 0,11 Vol.-pCt.

Die Fehlergrenze der Methode zeigt der Doppelversuch III. Die Differenz ist bei den zwei CO-Zahlen 0,52, bei den O_2-Zahlen 0,4 pCt.

Dass bei diesem Versuch die durch Austreiben gefundenen Sauerstoffzahlen grösser sind als die ausgepumpte Menge, finden ihre Erklärung in den verschiedenen Temperaturen, bei welchen das Blut mit Luft geschüttelt wurde. Wir finden im selben Sinne Differenzen auch bei Vers. I, wogegen aus Versuchsblut No. II, bei welchem das einen Tag alte Blut absichtlich nicht vor der Einfüllung geschüttelt wurde, mehr O_2 nach der Sättigung bei 37° C. ausgepumpt als ausgetrieben wurde.

Bezüglich der Kohlensäure verweise ich auf das angeführte Berechnungsbeispiel im Anhang, dem der Vers. III zu Grunde gelegt ist. Wir sehen, dass die ausgetriebene Menge bei jeder Etappe des Versuches abnimmt, und dass wir bei weiterem Fortsetzen des Versuches wahrscheinlich dazu gekommen wären, sämmtliche CO_2 aus dem Blute zu treiben.

Ich bin weit davon entfernt diese Versuche und die Resultate für erschöpfend zu betrachten und damit die weitere Controle der Methode und des Apparates für überflüssig zu halten. Ich bin mir dessen sehr bewusst, dass noch Versuche fehlen, wo die CO-Capacität durch Pumpe und Absorption zu bestimmen gewesen wäre, dass die Kohlensäure bis zum letzten dissociablen Rest hätte herausgetrieben werden müssen, und dass die Zahlen der Einzel- und Doppelbestimmungen noch viel zu gering

Digitized by Google

sind, um aus ihnen ein endgültiges Urtheil zu bilden. Da ich aber mein gestecktes Ziel, das ich mit dem Apparat zu erreichen glaubte, auf andere Weise bequemer und leichter erreicht habe, und in absehbarer Zeit nicht dazu kommen werde, mit dem Apparat weiter arbeiten zu können, habe ich mich entschlossen, dieses analytische Verfahren, soweit es bis jetzt ausgebildet ist, zu veröffentlichen.

Ich thue dies in der festen Ueberzeugung, dass es bei nöthiger Fertigkeit gelingen wird, mit dem Apparat einige wichtige Capitel aus der Blutphysiologie der Lösung näher zu bringen, und um derartige Arbeiten zu erleichtern, hielt ich es für richtig, sämmtliche methodischen Einzelheiten in der Weise, wie es geschehen ist, anzugeben.

Die nächstliegenden Fragen, die mit dem Apparat zu lösen sind, kann ich in Folgendem zusammenfassen:

1. Den Sauerstoffgehalt des Blutes im Verhältniss zur Kohlenoxydcapacität und Hämoglobingehalt in normalen und krankhaften Fällen festzustellen.

2. Die Kohlenoxydcapacitätscurve bei verschiedenem Druck zu construiren.

3. Die Kohlenoxydcapacitätscurve bei verschiedener Temperatur zu untersuchen.

4. Die quantitative Bestimmung der Kohlenoxydmenge in der Luft.

Zum Schluss sage ich dem Herrn Geheimrath Zuntz meinen innigsten Dank für die vielfache Anregung und Hülfe, mit welcher er meine Arbeit gefördert hat.

Anhang.

Berechnungsbeispiel.

Datum des Versuches 10. 1. 1907. Hundeblut.

Pumpenanalyse ergiebt nach Schütteln im Schüttelapparat bis 37° C. für O_2 = 18,26 Volumenprocente.

Bestimmung mit dem Absorptionsapparat.

Blut ein Tag alt auf Eis aufbewahrt. Angewandte Blutmenge 6,05 ccm. Einfüllungstemperatur 18,5° C.

Gas { Volumen = 31,82
Temp. = 19,9° C.

Barometer { 770,06 mm
19,8° C.

Temperatur im Blutrecipienten 37° C.

Mischungsetappen 8mal wiederholt.

Ablesung nach Vollendung der Absorption 30,30 ccm.

Caliber-Correctur = 0,0211.

31,82 ccm bei obenstehenden Verhältnissen reducirt = 29,31 ccm.

Temperatur in den Blutrecipienten.

Nach 10 Minuten Mischung.			Nach weiteren 15 Minuten.		
Gasvolum	32,645	I.	Gasvolum	31,200	II.
nach CO_2-Absorption	31,840		nach CO_2-Absorption	30,760	
„ O_2 - „	30,800		„ O_2 - „	30,550	

Digitized by Google

Nach 12 Minuten.

Gasvolum	30,910	III.
nach CO_2-Absorption	30,530	
„ O_2 - „	30,440	

Nach 10 Minuten.

Gasvolum	30,685	IV.
nach CO_2-Absorption	30,430	
„ O_2 - „	30,395	

Nach 10 Minuten.

Gasvolum	30,570	V.
nach CO_2-Absorption	30,370	
„ O_2 - „	30,350	

Nach 10 Minuten.

Gasvolum	30,485	VI.
nach CO_2-Absorption	30,340	
„ O_2 - „	30,320	

Nach 10 Minuten.

Gasvolum	30,420	VII.
nach CO_2-Absorption	30,310	
„ O_2 - „	30,300	

Nach 15 Minuten.

Gasvolum	30,360	VIII.
nach CO_2-Absorption	30,300	
„ O_2 - „	30,300	

Nach diesen analytischen Daten berechnen sich folgende Zahlen für die O- und CO_2-Abgabe des Blutes und das von ihm aufgenommenen CO für die einzelnen Etappen des Versuchs.

Etappe	O_2	CO_2	CO
I	1,04	0,805	1,02
II	0,21	0,44	0,25
III	0,09	0,38	0,11
IV	0,035	0,255	0,055
V	0,02	0,20	0,045
VI	0,02	0,145	0,03
VII	0,01	0,11	0,01
VIII	0,00	0,06	0,00
Summa:	1,425	2,395	1,520

Berechnung des Sauerstoffgehaltes des Blutes.

O_2 freigeworden 1,425 ccm
Calibercorrectur 0,021 „
1,404

1,404 reducirt = 1,293 ccm = 21,37 Volumprocente des Blutes.
21,37 — 0,53 (phys. absorbirt) = **20,84 Volumprocente O_2 im Blute.**

Berechnung der Kohlenoxydcapacität.

Die Abnahme des CO betrug 1,520, d. h. nach Abzug der Calibercorrectur 1,499 ccm. 1,499 ccm reducirt = 1,381 ccm. 1,381 ccm = 22,82 Volumprocente.

22,82 + 1,31 pCt. phys. absorb. N bei 18,5° C. — 2,00 pCt. phys. absorb. CO bei 37° C. = **22,13 Volumprocente CO-Capacität.**

Digitized by Google

LIII.

Aus dem Carolinen-Kinderspitale in Wien.

Subcutane Injectionen von Kuhpockenvaccine.

Von

Privatdocent Dr. **Wilhelm Knoepfelmacher,**
dirig. Primararzt des Spitals.

I.

Den Versuch, durch subcutane Injection von Vaccine Immunität zu erzeugen, hat zuerst Chauveau ausgeführt. An Pferden, am Rinde und in 6 Versuchen am Menschen hat Chauveau den Nachweis geführt, dass durch subcutane Injection von Vaccine Immunität gegen Hautimpfung erzielt werden kann. Bei allen Versuchen war die subcutane Injection concentrirter Glycerinlymphe nach Verlauf einiger Tage von einer Tumorbildung an der Injectionsstelle gefolgt, welche als specifisch anzusehen war. Beim Pferde hat Chauveau im Gefolge von subcutanen und intravenösen Injectionen manchmal ein Exanthem auftreten gesehen, welches er mit Rücksicht auf sein Aussehen und seine Localisation als vaccinales Allgemeinexanthem auffasste. Beim Rinde und beim Menschen waren die subcutanen Injectionen wohl auch von der localen Reaction, aber niemals von einem Allgemeinexanthem gefolgt.

Chauveau's Versuche am Menschen erstreckten sich auf 6 Kinder, welchen jedesmal 4—6 Centigramme unverdünnter Lymphe injicirt worden sind.

3 Kinder hatten keine locale Tumorbildung bekommen, und die Hautimpfung verlief bei ihnen mit positivem Resultate. 3 Kinder bekamen eine locale Reaction, 2 von ihnen wurden der Hautimpfung unterworfen, beide ohne Erfolg.

Im Jahre 1867 hat Fröhlich einer Kuh subcutan Vaccine injicirt und dabei volle Immunität gegen Nachimpfung erzielt. Senfft hat 1877 in 5 Versuchen durch Injection von Kuhpocken und von humanisirter Vaccine keine Immunität erzeugen können. Bei 2 weiteren Versuchen waren an den Injectionsstellen Impfpusteln entstanden. Am Kalbe hat Tedeschi 1901 durch subcutane Injection Immunität erzeugt: seine Versuche, mittelst Injection von Kuhpocken und von humanisirter Vaccine am Menschen Schutz gegen Hautimpfung zu erzielen, sind negativ verlaufen.

Digitized by Google

An Schweinen haben Beclère, Chambon und Ménard, an Kaninchen Calmette und Guérin, an Affen Kraus und Volk durch subcutane Injection von Vaccine Immunität erzeugt. Die positiven Versuche von Casagrandi, Immunität mittelst Injection von Vaccine, welche Chamberlandkerzen passirt hatte, zu erzeugen, sind in ihren Ergebnissen, wie ich glaube, dem Resultate bei Injection von verdünnter Vaccine gleichzusetzen. De Waele und Sugg haben mit Vaccine gefüllte Schilfsäckchen in Hauttaschen eingenäht und auf diese Weise Kälber immunisirt. Auch diese Versuche sind einer subcutanen Injection gleichzusetzen.

Während alle Untersucher bei der subcutanen Injection unverdünnte oder wenig verdünnte Lymphe angewendet hatten, haben Kraus und Volk den Nachweis geführt, dass am Affen (Macaccus) Injectionen von stark verdünnter Vaccine (1 : 500 bis 1 : 1000 physiologischer Kochsalzlösung) Immunität zur Folge haben. Im Anschlusse an diese Versuche wurden von Nobl und zu gleicher Zeit von mir ähnliche Untersuchungen am Menschen ausgeführt. Nobl hat Verdünnungen angewendet, welche zwischen 1 : 16 bis 1 : 166 liegen. In meinen früheren Versuchen wurde eine Vaccine angewendet, welche im Verhältnisse von 1 : 1000 verdünnt worden war und in der Menge von $^1/_2$ bis 2 ccm injicirt wurde. Da sich hierbei gezeigt hat, dass bei einzelnen Injicirten

Tabelle.

11 Kinder mit 1 ccm virulenter Glycerinlymphe, im Verhältniss von 1 : 200 physiol. Kochsalzlösung verdünnt, subcutan injicirt. Epidermoideale Revaccination in 9 Fällen verläuft negativ.

Nummer	Name, Alter	Tag der subcutanen Injection	Revision der subcutanen Injectionsstelle	Tag der Hautimpfung	Reaction der Hautimpfung
1	Walter Gr. 5 Jahre	29. 8.	11. 9. = 14. Tag Röthung gering, Infiltrat $1^1/_2$ ccm	nicht geprüft.	—
2	Leopoldine Hi. $6^1/_2$ Jahre	29. 8.	10. 9. = 13. Tag Röthung 2 ccm, Infiltrat 2 ccm	nicht geprüft.	—
3	Karl Fi.	30. 9.	8. 8. = 9. Tag Röthung und Infiltrat $^1/_2$ ccm	9. 9.	keine
4	Rudolf Schw. $1^1/_2$ Jahre	3. 9.	15. 9. = 9. Tag Röthung $2^1/_2$ ccm, Infiltrat $^1/_2$ ccm	—	—
5	Hans Zilg. 3 Jahre	7. 9.	17. 9. = 10. Tag Röthung 5 ccm, Infiltrat $1^1/_2$ ccm	25. 9.	keine
6	Pauline Bla. 6 Jahre	10. 9.	18. 9. = 9. Tag Röthung 4 ccm, Infiltrat 3 ccm	2. 10.	keine
7	Hermann Za. 3 Monate	10. 9.	20. 9. = 11. Tag fleckige Röthung, Infiltrat bohnengross	26. 9.	keine
8	Ottilie Ma. 5 Jahre	11. 9.	22. 9. = 12. Tag Röthung $2^1/_2$ ccm, Infiltrat 2 ccm	25. 9.	keine
9	Christine Pla. 3 Monate	11. 9.	20. 9. = 10. Tag Röthung 3 ccm, Infiltrat 2 ccm	27. 9.	keine
10	Hubert Ji. 3 Jahre.	19. 9.	30. 9. = 12. Tag Erythem $1^1/_2$ ccm, Infiltrat 1 ccm	1. 10.	keine
11	Hermine Wa. 3 Jahre.	19. 9.	1. 10. = 13. Tag Röthung 3 ccm, Infiltrat $1^1/_2$ ccm	1. 10.	keine

Digitized by Google

eine locale Reaction und Immunität gegen Hautimpfung ausblieb, bei anderen wiederum verspätet auftrat (was ich auf die geringe Zahl der virulenten Keime zurückführen möchte) habe ich eine Anzahl Kinder mit etwas concentrirterer Vaccine injicirt. Es wurde bei 11 Kindern Vaccine 1 : 200 verdünnt injicirt; diese Lympheconcentration genügte, um die Pustelbildung bei einer nachfolgenden Hautimpfung zu verhindern. 8 dieser Kinder wurden einer Nachimpfung mittelst Scarification unterzogen, sie haben darauf nicht reagiert.

Die Versuche, über welche hier berichtet wird, wurden ausnahmslos mit einer Glycerinlymphe ausgeführt, welche uns mit Zustimmung der Behörden von der Direction der k. k. Impfstoffgewinnungsanstalt in Wien überlassen wurde. Hierfür bin ich Herrn Director Dr. Paul zu Dank verpflichtet.

Die angewandte Vaccine wird vom Institute im Verhältnisse von 1 : 3 mit Glycerin verdünnt abgegeben.

Die klinischen Erscheinungen, unter welchen die subcutane Vaccineinjection verläuft, sind von Nobl und von mir bereits geschildert; überdies hat schon Chauveau auf dieselben kurz hingewiesen. Die Vaccination verläuft in der Regel ohne Fieber. Das war auch in den neuen Versuchen der Fall. Wenn man aber grössere Mengen von Vaccine injicirt, vor Allem dann, wenn man an mehreren Körperstellen Vaccine injicirt, wie ich dies bei meinen Successivimpfungen gethan habe, dann tritt doch öfter Fieber auf, das einen ebenso hohen Grad, wie bei der Hauptimpfung erreichen kann. Im Uebrigen bestehen die klinischen Symptome der erfolgreichen Vaccination mit Injection virulenter Lymphe darin, dass sich an der Injectionsstelle ein Infiltrat und ein Erythem bilden. Beide treten meist gleichzeitig, höchstens um 24 Stunden differirend und, was sehr auffällig ist, ganz plötzlich auf.

Bei der Anwendung stark verdünnter Vaccine zeigt sich die locale Reaction anscheinend etwas später als bei concentrirter Vaccine. Bei Verdünnung der Vaccine von 1 : 100 bis 1 : 200 tritt die locale Reaction zunächst zwischen dem 10. und 12. Tage auf.

Das Erythem ist bald diffus, bald fleckig, seine Grösse beträgt in der Regel nicht mehr als einige Centimeter im Durchmesser. Das Infiltrat ist derb, sitzt cutan, zum Theil auch subcutan und ist etwas druckempfindlich.

Die Grösse der localen Reaction ist wohl von der Menge der injicirten Vaccine abhängig. Mit Sicherheit kann ich sagen, dass die locale Reaction an der ersten Injectionsstelle sehr wesentlich stärker ist, wenn man noch an anderen Körperstellen weitere Injectionen nachfolgen lässt, wie ich das bei meinen Successivimpfungen gesehen habe. Da war zumeist die locale Reaction an der ersten oder auch an der zweiten Injectionsstelle besonders gross. Das kann nicht mit einer Vermehrung des Virus, welches vielleicht allein auch eine stärkere locale Reaction bewirken kann, zusammenhängen. Denn an den eizelnen Injectionsstellen war ja nicht mehr Virus vorhanden. Man könnte diese Erscheinung nach v. Pirquet's Hypothese damit erklären, dass die stärkere locale Reaction bei häufigen Injectionen mit den in ihrem Gefolge in grösserer Menge producirten Antikörpern zusammenhängt.

Digitized by Google

Das Erythem schwindet im Verlaufe von einem bis vier Tagen. Das Infiltrat bleibt beim Erstimpfling einige Zeit bestehen und bildet sich erst allmählich zurück. Die Rückbildung der Infiltrate braucht 1 bis 4 Wochen, soweit meine Beobachtungen reichen, in welchen jedoch der genaue Zeitpunkt, wann die Resorption vollendet war, nicht verzeichnet ist.

Das Infiltrat ist beim Menschen eine prompte Reaction des Organismus auf die subcutane Vaccination mit virulenter Lymphe und wird nicht, wie Beclère, Chambon und Ménard glauben, durch secundäre Bakterieninfection der Lymphe herbeigeführt. Die genannten Autoren haben bei ihren Versuchen am Kalbe, ebenso wie Chauveau, das locale Infiltrat im Gefolge der Vaccineinjection auftreten gesehen; wenn sie aber sterile Lymphe angewendet hatten, war die Infiltratbildung ausgeblieben. Demgegenüber muss ich darauf aufmerksam machen, dass ich in meiner ersten Versuchsreihe die Vaccine jedesmal auf den üblichen Nährböden (Agar und Gelatine) untersucht habe und die Injectionsflüssigkeit stets steril gefunden habe; daraus, ferner aus dem Verhalten der Revaccinirten, welche nach 24 Stunden, oft sogar schon nach einigen Stunden, Infiltrat und Erythem bekommen, während der Erstimpfling sein Infiltrat erst zwischen dem 10. und 12. Tage oder später bekommt, ist zu schliessen, dass es sich hierbei um eine specifische Reaction des Organismus handeln muss.

Es ist dabei von Interesse, dass nicht alle Thierarten mit der Bildung eines Infiltrates reagiren. Der Mensch und das Pferd in jedem Falle, das Kaninchen, der Affe niemals. Beim Kalbe wäre nach Chauveau in jedem Falle, nach Beclère, Chambon und Ménard nicht immer locale Reaction zu beabachten. Die Deutung des Infiltrats ist in verschiedener Weise versucht worden; während Beclère, Chambon und Ménard das Infiltrat für die Folge einer secundären Infection der Lymphe halten, spricht sich Chauveau dafür aus, dass es sich hierbei um ein Aequivalent zu der Pustelbildung bei der subepidermoidealen Impfung handle.

Ich glaube jedoch, dass die locale Reaction nicht der Pustel gleichzusetzen ist; denn die Pustelbildung erfolgt allmählich, die locale Reaction nach subcutaner Injection erfolgt ganz plötzlich. Dann giebt es Thierarten, welche ohne Infiltrat von der Injection aus immun werden. Endlich ist der Zeitpunkt, in welchem das Infiltrat auftrat, am 10. bis 12. Tage, auffällig. Erythem und Infiltrat sind daher der Area bei der subepidermoidalen Impfung gleichsetzen.

Mit der Area hat das Infiltrat vieles gleichartig:

1. das zeitlich oft zusammenfallende Auftreten;
2. das plötzliche Einsetzen;
3. die klinischen Erscheinungen, Röthung und Schwellung;
4. das Verhalten beim Revaccinirten.

Hierzu sind einige Bemerkungen nothwendig.

Der Termin, an welchem die locale Reaction auftritt, ist bei sehr starken Verdünnungen, wie ich sie früher angewendet habe, 1 : 1000, zweifellos sehr schwankend und oft verspätet; aber schon bei der Ver-

Digitized by Google

dünnung der Vaccine von 1 : 200 tritt die Reaction ziemlich regelmässig zwischen dem 10. und 12. Tage auf. Das entspricht ungefähr dem Zeitpunkte, in welchem die Area auftritt. Für den Nachweis des zeitlichen Zusammentreffens von Area bei Hautimpfung und localem Infiltrat und Erythem bei subcutaner Injection wären Versuche entscheidend, bei welchen Kinder durch subcutane Injection und subepidermoidale Einverleibung von Vaccine gleichzeitig geimpft werden, und bei welchen der Eintritt der Area und der localen Reaction genau notirt werden. Meine diesbezüglichen Versuche haben einer genauen Controle in dieser Richtung entbehren müssen, weil es sich in dieser Versuchsreihe um ambulatorisch behandelte, nicht zu oft zur Revision erschienene Kinder gehandelt hat und weil ich damals diesem Punkte nicht genügende Aufmerksamkeit geschenkt habe. Diese Versuchsreihe müsste daher mit Anstellung genauer Controle wiederholt werden. Da aber bei meinen einschlägigen Versuchen sich gezeigt hat, dass die locale Reaction an der Injectionsstelle am 10. bis 12. Tage eingetreten war, und da dies der Zeitpunkt ist, in welchem die Area die volle Höhe zu erreichen pflegt, kann ich in diesen Versuchen eine theilweise Bestätigung dafür finden, dass Area der Hautimpfung und locale Reaction der Subcutanimpfung gleichzeitig auftreten.

Die letztere Reaction tritt ganz plötzlich ein. Oefters kann man in den nächsten Tagen noch ein weiteres Anschwellen constatiren, so dass sehr oft nicht an einem Tage der Höhepunkt erreicht wird. Auch in dieser Beziehung sind Area und locale Reaction einander gleich.

Die klinischen Erscheinungen, unter welchen die subcutane Vaccineinjection verläuft, bestehen der Hauptsache nach in dem localen Erythem und Infiltrat. Das letztere hat nach einer Beobachtung von Chauveau die Eigenschaft, dass sein flüssiger Inhalt nicht verimpfbar ist. Das Infiltrat, dessen histologischer Bau noch nicht untersucht ist, ist wohl, wenigstens zum Theile, zelliger Natur; dafür spricht seine Derbheit und seine verhältnissmässig lange Persistenz (oft durch mehrere Wochen). An der Bildung des derben Infiltrates beim Erstimpfling muss neben einem Reactionskörper in Folge der Vaccination die Lebensthätigkeit des Vaccinevirus immerhin betheiligt sein; denn bei dem vorher nicht geimpften Menschen tritt die Reaction mit durch Erhitzen avirulent gewordener Vaccine nicht ein. Wenn man einem nicht Vaccinirten avirulente Vaccine injicirt und ihn nachher cutan impft, so tritt in der Regel an der Stelle der ersten Injection keine Reaction ein; durch die Hautimpfung ist in diesem Falle der zur Infiltratbildung erforderliche Reactionskörper im Organismus entstanden; wäre das Virus an Ort und Stelle geblieben, so müsste jetzt hier eine locale Reaction entstehen; das ist aber, von vereinzelten Ausnahmen abgesehen, nicht der Fall. Darum muss man annehmen, dass das abgetödtete Virus schon weggeschwemmt ist, wenn es, nach Verlauf einer Reihe von Tagen zur Bildung des erforderlichen Antikörpers gekommen ist. Wird aber virulente Vaccine injicirt, dann entsteht nach Verlauf von 10 bis 12 Tagen die locale Reaction. Dass hier das Virus nicht weggeschwemmt worden ist, beziehe ich auf die Lebensthätigkeit desselben.

Digitized by Google

Beim Vaccinirten oder Revaccinirten sehen wir, wie später noch ausgeführt werden soll, nach Injection von verdünnter Vaccine eine Reaction innerhalb 24 Stunden auftreten. Auch hier besteht die Reaction in Erythem und Infiltrat. Nur ist hier das Infiltrat weicher, mehr diffus und nicht so scharf abgegrenzt und wird meist rasch resorbirt. Es entspricht das ganz der kleinen Papel, welche sich beim Geimpften nach subepidermoidaler Impfung einstellt, wie sie von v. Pirquet als Frühreaction bezeichnet wurde.

Da die Reaction beim Geimpften auch durch avirulente, durch Erhitzen auf 70—75° C. abgetödtete Vaccine erzeugt werden kann, kann sie nicht mit der Pustelbildung verglichen werden, welche ja unbedingt durch die Lebensthätigkeit des Virus erzeugt wird. Aus dem Gesagten folgere ich, dass die locale Reaction im Gefolge der subcutanen Injection von Vaccine der Area bei der Hautimpfung entspricht.

Um zu prüfen, ob wirklich die locale Arbeit des Vaccineerregers die Immunität bedingt, wie das Chauveau behauptet, habe ich bei 2 Affen die Injectionsstelle nach 24 Stunden excidirt.

I. Macaccus erhielt am 28. 9. eine Injection von 1 ccm Vaccine, 1 : 200 verdünnt, an der l. Bauchseite. Die Injectionsstelle wird durch Blaustift umgrenzt und 24 Stunden später excidirt.

13. 9. Hautimpfung an 12 Impfstellen.

14. 9. Krüstchen an allen Impfstellen.

17.—21. 9. Keine Reaction.

II. An einem 2. Macaccus wird derselbe Versuch am gleichen Tage wiederholt. Am 15. Tage Hautimpfung mit virulenter Lymphe an 12 Stellen: keine Reaction.

Es trat trotz der Excision Immunität gegen die nachfolgende Hautimpfung ein. Da wir aus den Versuchen von Beclère, Chambon und Ménard wissen, dass die Immunität nach subcutaner Vaccineinjection erst am 8. Tage complett wird, müssen wir annehmen, dass der Immunisirungsvorgang nicht an der Injectionsstelle, sondern wahrscheinlich im ganzen Organismus sich abspielt.

II. Successivimpfungen mittelst wiederholter subcutaner Injectionen.

Bei der subepidermoidalen Impfung macht man die Erfahrung, dass es bei täglich wiederholter Impfung nicht fortlaufend zur Impfpustelbildung kommt, sondern dass vom 5. oder 6. Tage an die Bildung einer regulären Pustel ausbleibt, dass von diesem Tage an eine sich immer deutlicher ausprägende Immunität zeigt.

Am Kalbe haben Beclère, Chambon und Ménard den Nachweis geführt, dass in Folge der subcutanen Injection von Vaccine die Immunität allmählich sich entwickelnd, vom 4. bis 8. Tage zunimmt. Am 8. Tage ist die Immunität complett und zwar gegen subepidermoidale Impfung; dabei haben diese Autoren den schönen Nachweis geführt, dass bei der sich entwickelnden Immunität der Inhalt der sich bildenden Pusteln zu gleicher Zeit allmählich seine Virulenz einbüsst. Beim Kaninchen haben Calmette und Guerin gefunden, dass die Immunität nach subcutaner Injection am 6. Tage einsetzt, ebenso wie bei subepidermoidaler Impfung.

Digitized by Google

Am Menschen hat Nobl Successivimpfungen nach subcutaner Vaccineinjection ausgeführt; aus seinen Versuchen schliesst er, dass die subcutane Vaccineinjection eine am 10. Tage plötzlich einsetzende Immunität zur Folge hat.

Noch eine zweite wichtige Erfahrung bei der gewöhnlichen Hautimpfung musste auf ihre Verwerthbarkeit für die subcutane Injection von Vaccine geprüft werden.

Wenn man einen Menschen durch etwa eine Woche täglich subepidermoidal impft, so entwickeln sich alle Impfstellen, gleichgiltig an welchem Tage sie gesetzt werden, zu gleicher Zeit. Da wir beim Menschen in der Infiltratbildung an der Injectionsstelle eine specifische Reaction sehen, so war es von Interesse zu prüfen, ob beim Menschen auch bei täglich wiederholten subcutanen Injectionen alle Injectionsstellen zu gleicher Zeit reagiren. In dieser Richtung wurden folgende Versuche ausgeführt.

No. 1. Margarete F., 21 Monate, nicht geimpft.

Vom 21. 9. bis inclusive 30. 9. täglich eine subcutane Injection von 1 ccm Vaccine im Verhältnis von 1 : 1000 jedesmal frisch mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt.

Injection	Datum	Ort der Injection	Reaction an der Injectionsstelle
I.	21. 11.	L. Oberarm	3. 12. Erythem, haselnussgrosses Infiltrat.
II.	22. 11.	R. Oberarm	Keine Reaction.
III.	23. 11.	L. Oberschenkel	6. 12. Erythem 2 cm, Infiltrat erbsengross.
IV.	24. 11.	R. Oberschenkel	Keine Reaction.
V.	25. 11.	L. Unterarm	4. 12. Erythem, kleines Infiltrat.
VI.	26. 11.	R. Unterarm	3. 12. Erythem, linsengr. Infiltrat.
VII.	27. 11.	L. Unterschenkel	6. 12. Erythem, linsengr. Infiltrat.
VIII.	28. 11.	R. Unterschenkel	Keine Reaction.
IX.	29. 11.	L. Bauchhaut	10. 12. Erythem, Infiltrat linsengross.
X.	30. 11.	R. Bauchhaut	Keine Reaction.

No. 2. Anton Kr., 4 Jahre alt, nicht geimpft.

10 subcutane Injectionen von je $^1/_2$ ccm Vaccine im Verhältniss von 1 : 1000 mit physiolog. Kochsalzlösung verdünnt. Revaccination ohne Erfolg.

Injection	Datum	Ort der Injection	Reaction an der Injectionsstelle
I.	22. 10.	L. Oberarm	6. 11. Erythem, Infiltrat guldengross.
II.	23. 10.	R. Oberarm	—
III.	24. 10.	R. Unterarm	6. 11. Hellergrosses Infiltrat.
IV.	25. 10.	L. Unterarm	3. 11. Kleines Infiltrat.
V.	26. 10.	R. Oberschenkel	5. 11. Erythem, Infiltrat handtellergross.
VI.	28. 10.	L. Oberschenkel	5. 11. Erythem, Infiltrat thalergross.
VII.	30. 10.	L. Bauchseite	—
VIII.	2. 11.	R. Bauchseite	—
IX.	3. 11.	R. Unterschenkel	4. 11. Erythem, Infiltrat $^3/_4$ cm.
X.	4. 11.	L. Unterschenkel	5. 11. Erythem, Infiltrat hellergross.

Am 6. 11. Temperatur 39,1; Fieber bis 10. 9. Röthung und Oedem der beiden Oberschenkel nehmen bis 8. 9. sehr stark zu. Die 2., 4., 6., 8. und 9. Injection war

Digitized by Google

jedesmal von einem Erythem und einem leichten Infiltrat gefolgt, welche bei der Inspection am folgenden Tage constatirt wurden und nicht länger als 48 Stunden anhielten.

Die subepidermoidale Revaccination am 10. 11. verlief reactionslos. Am 12. 11. traten an beiden Oberschenkeln neuerlich kleine Erytheme an den Injectionsstellen auf.

No. 3. Antonia Z., 5 Jahre alt, nicht geimpft.

8 subcutane Injectionen von je $^1/_2$ ccm Vaccine 1 : 400 verdünnt, innerhalb 8 Tagen.

Injection	Datum	Ort der Injection	Reaction an der Injectionsstelle
I.	22. 9.	L. Oberarm	3. 10. Erythem 5 cm, Infiltrat nussgross.
II.	23. 9.	R. Oberarm	3. 10. Idem.
III.	24. 9.	L. Oberschenkel	4. 10. Idem.
IV.	25. 9.	R. Oberschenkel	4. 10. Idem.
V.	26. 9.	L. Vorderarm	3. 10. Papel, 4. 10. Pustel.
VI.	27. 9.	R. Vorderarm	27.—29. 9. Leichtes Infiltrat und Erythem. 4. 10. Erythem 3 cm, Infiltrat kirschengross.
VII.	28. 9.	L. Unterschenkel	4. 10. Erythem 3 cm, Infiltrat $^1/_2$ cm.
VIII.	29. 9.	R. Unterschenkel	Reactionslos.

Vom 29. 9. an täglich Fieber, z. Th. oder gänzlich durch accidentelle Erkrankung bedingt.

Die Impfpustel der V. Injectionsstelle beginnt am 4. 10. sich zu entwickeln, erreicht am 8. 10. ihr Maximum, ist am 10. 10. stark eingetrocknet.

Am 11. 10. fleckiges hellrothes Erythem am Stamm.

Die VI. und VII. Injectionsstelle zeigten im allgemeinen eine merklich geringere Reaction, als die übrigen; an der VI. Injectionsstelle war schon nach 24 Stunden ein geringes Erythem und ein Infiltrat, welche nach 48 Stunden verschwunden waren und am 9. Tage wieder und in verstärktem Grade auftraten.

No. 4. Franziska R., 4 Jahre alt, nicht geimpft.

8 subcutane Injectionen von je $^1/_2$ ccm Vaccine 1 : 1000 verdünnt, innerhalb 11 Tagen.

Injection	Datum	Ort der Injection	Reaction an der Injectionsstelle
I.	15. 10.	L. Bauchseite	31. 10. Bohnengrosses Infiltrat.
II.	16. 10.	R. Bauchseite	31. 10. Erbsengrosses Infiltrat.
III.	17. 10.	R. Unterarm	31. 10. Erythem 2 cm, Infiltrat bohnengross.
IV.	18. 10.	L. Unterarm	29. 10. Röthung 3 cm, Infiltrat pflaumengross.
V.	22. 10.	L. Oberarm	Keine Reaction.
VI.	23. 10.	R. Oberarm	2. 11. Röthung 1 cm, Infiltrat bohnengross.
VII.	24. 10.	L. Oberschenkel	Keine Reaction.
VIII.	25. 10.	R. Oberschenkel	26. 10. Röthung $^1/_2$ cm.

Am 25. 10. Varicellen (Hausinfection).

Am 30. 10. Fieber 38°.

Am 10. 11. subepidermoidale Impfung.

Am 11. 11. Hirsekorngrosse Papeln an den cutanen Impfstellen.

Digitized by Google

No. 5. Anton Tre., 4 Jahre alt, nicht geimpft.
5 subcutane Injectionen von je 0,5 g virulenter Lymphe 1 : 100 verdünnt.

Injection	Datum der Injection	Ort der Injection	Reaction an der Injectionsstelle
I.	24. 8.	R. Unterarm	5. 9. Erythem und Infiltrat 2 cm, am 7. 9. 4 cm.
II.	30. 8.	L. Unterarm	31. 8. Erythem und Infiltrat 0,5 cm.
III.	2. 9.	R. Oberarm	3. 9. Erbsengrosses Infiltrat und Erythem.
IV.	3. 9.	L. Oberarm	4. 9. Erythem und Infiltrat 2 cm.
V.	3. 9.	R. Oberschenkel	6. 9. Erythem und Infiltrat $1^1/_4$ cm, am 7. 9. bis 3 cm.

Am 7. 9. Fieber, 39,6° C.

No. 6. Heinrich Ho., 3 Monate alt, nicht geimpft.
5 subcutane Injectionen von je 0,5 ccm virulenter Vaccine 1 : 100 verdünnt.

Injection	Datum der Injection	Ort der Injection	Reaction an der Injectionsstelle
I.	22. 8.	R. Unterarm	1. 9. Infiltrat beginnend, bis $2^1/_2$ cm wachsend.
II.	29. 8.	L. Unterarm	30. 8. Erythem und Infiltrat 0,5 cm.
III.	30. 8.	R. Oberarm	31. 8. Erythem und Infiltrat 1 cm.
IV.	2. 9.	L. Oberarm	3. 9. Erythem und Infiltrat 1 cm.
V.	4. 9.	R. Oberschenkel	5. 9. Erythem und Infiltrat.

No. 7. Ernest M., 4 Jahre alt, nicht geimpft.
4 Injectionen von je 0,5 ccm virulenter Vaccine 1 : 100 verdünnt.

Injection	Datum der Injection	Ort der Injection	Reaction an der Injectionsstelle
I.	25. 8.	R. Unterarm	7. 9. Erythem und Infiltrat 1 cm.
II.	31. 8.	L. Unterarm	1. 9. Erythem und Infiltrat 0,2 cm, am 4. 9. nichts nachweisbar, am 7. 9. Erythem 2 cm. Infiltrat 1,5 cm.
III.	1. 9.	R. Oberarm	2. 9. Erythem, 3. 9. Infiltrat $1^1/_4$ cm.
IV.	4. 9.	R. Oberschenkel	5. 9. Erythem, Infiltrat 0,5 cm bis 1 cm wachsend.

No. 8. Alois Ho., 5 Jahre alt, nicht geimpft.
5 Injectionen von je 0,5 ccm virulenter Lymphe 1 : 100 verdünnt.

Injection	Datum der Injection	Ort der Injection	Reaction an der Injectionsstelle
I.	25. 8.	R. Unterarm	1. 9. Erythem, Infiltrat bis 2 cm wachsend.
II.	28. 8.	L. Unterarm	29. 9. Erythem, Infiltrat 1 cm.
III.	31. 8.	R. Unterarm	1. 9. Erythem, Infiltrat 1,2 cm.
IV.	1. 9.	R. Oberarm	2. 9. Erythem, Infiltrat 2 cm.
V.	3. 9.	L. Oberarm	4. 9. Infiltrat 2 cm, kein Erythem.

Die Versuche mit subcutaner Nachimpfung haben vorerst das Ergebniss gehabt, dass die localen Reactionen nach einzelnen Injectionen

Digitized by Google

gänzlich ausgeblieben sind. Das war aber nur in jenen Versuchen der Fall, in welchen die Vaccine im Verhältnisse von 1 : 1000 verdünnt worden war. Da ich bei so hochgradiger Verdünnung auch sonst öfters keine Reaction folgen sah, bringe ich diesen negativen Ausfall mit der allzu starken Vaccineverdünnung in Zusammenhang. Im übrigen zeigte es sich, dass die Injectionen der ersten Tage, wenigstens bei Vaccineverdünnungen von 1 : 1000, von Reactionen gefolgt sind, welche fast unabhängig vom Injectionstage zeitlich zusammenfallen. Im Zeitraume von 3 Tagen sind an allen Injectionsstellen die Reactionen ausgebildet; so ist z. B. im Falle No. 3 die I. Injection am 12. Tage, die 7 Tage später gemachte VII. Injection am 8. Tage von Reaction gefolgt; im Falle No. 2 ist die I. Injecton am 16. Tage, die 6 Tage später vorgenommene VI. Injection am 9. Tage von Reaction gefolgt.

Bei der Vaccineverdünnung 1 : 1000 zeigte sich übrigens, was schon aus einer früheren Veröffentlichung ersichtlich war, dass die Incubationszeit bei so starken Verdünnungen enorm verlängert ist.

Bei Vaccineverdünnungen von 1 : 100 zeigt sich, dass die zweite Injection, welche am 6. oder 7. Tage oder später nach der ersten vorgenommen wurde, von einer Reaction gefolgt ist, welche stets innerhalb 24 Stunden auftritt. Ebenso ist jede nachfolgende Injection von einer am nächsten Tage sichtbaren localen Reaction gefolgt.

Wir können aus diesen Versuchen schliessen, dass 1. bei Nachimpfungen mittelst subcutaner Injection die Incubationszeit für spätere Impfungen durch Injection verkürzt wird. 2. Dass es bei subcutanen Nachimpfungen stets zur Bildung von Infiltrat und Erythem kommt. 3. dass bei genügender Concentration der Vaccine die Nachimpfung vom 6. oder 7. Tage an von einer Reaction gefolgt ist, welche innerhalb 24 Stunden nach der Injection auftritt, und zwar öfters zu einer Zeit, in welcher an der I. Injectionsstelle noch keine Reaction zu sehen ist, d. h. in der Incubationszeit seiner Vaccinekrankheit.

Auch bei Injection der Vaccinelösung 1 : 1000 hat sich gezeigt, dass die Nachimpfungen oft schon zu einer Zeit positiv reagiren, da die I. Injectionsstelle noch keine Reaction zeigt (Fall 2, 3, 4). Dabei habe ich die Beobachtung gemacht, dass oft die I. Injectionsstelle die stärkste Reaction zeigt, obwohl an allen Stellen gleiche Mengen verdünnter Lymphe zur Anwendung kamen.

Von besonderer Wichtigkeit ist es, dass es bei subcutaner Impfung niemals zu einer Immunität gegen eine subcutane Nachimpfung kommt. Es ist vielmehr der einmal injicirte Mensch gegen die nachfolgende Injection in dem Sinne überempfindlich, dass die Reaction dann stets in 24 Stunden eintritt. Es entspricht dies der allergischen Reaction v. Pirquet's, und zwar der Frühreaction bei der cutanen Impfung.

Digitized by Google

III.

Von Interesse war das Studium der Frage, ob subepidermoidale Impfung und subcutane Injection von Vaccine einander beeinflussen. Hierüber liegt nur eine Angabe von Nobl vor, welcher gefunden hat, dass eine Hautimpfung, wenn sie später als die subcutane Injection (als cutane Nachimpfung) gesetzt wird, einen „entschieden provokatorischen Einfluss auf den Eintritt der Reactionsphänomene im subcutanen Impfgebiete“ ausübt.

Meine eigenen Untersuchungen führen jedoch zum entgegengesetzten Resultate. Ich muss aber bemerken, dass ich nicht wie Nobl vorgegangen bin, sondern dass ich die subcutane und die subepidermoidale Vaccination zu gleicher Zeit vorgenommen habe. Bei 7 ambulatorisch geimpften und genügend oft controllirten Kindern hat sich gezeigt, dass die Impfpusteln normaler Weise am 8. Tage voll entwickelt waren, die Infiltratbildung an der subcutanen Injectionsstelle aber zu dieser Zeit nicht sichtbar war, sondern erst zwischen dem 10. und 13. Tage (3 mal am 10., 2 mal am 11., 1 mal am 12., 1 mal am 13. Tage) eingetreten ist; das ist nach meinen Untersuchungen als der normale Zeitpunkt der Reaction bei subcutaner Injection von Vaccine zu betrachten. Das Ergebniss dieser Untersuchungsreihe lautet also: Subcutane und subepidermoidale Vaccination, wenn gleichzeitig vorgenommen, haben auf ihren Verlauf gegenseitig gar keinen Einfluss.

Bemerkenswerth ist noch, dass in diesen 7 Fällen die subepidermoidale Vaccination mit einer Glycerinlymphe welche auf das 200fache mit Kochsalzlösung verdünnt wurde, vorgenommen wurde und gehaftet hat.

In meinen früheren Versuchen habe ich jedoch die Erfahrung gemacht, dass manchmal die Injection der 1 : 1000 verdünnten Vaccine vorerst keine Reaction gibt, dass aber die Reaction sehr verspätet eintritt, wenn am 13. oder 14. Tage noch eine Hautimpfung nachgefolgt war. Auf Grund der v. Pirquet'schen Hypothese könnte man annehmen, dass in solchen Fällen nicht genügende Mengen von Antikörpern (oder gar keine?) durch die subcutane Injection gebildet waren, dass aber die injicirte Lymphe an Ort und Stelle verblieb und dann eine Reaction eintrat, als durch die subepidermoidale Impfung genügend viele Antikörper gebildet waren.

Eine Stütze für diese Ansicht finde ich im Versuchsergebnisse beim Falle Krumh. (avirulente Vaccineinjectionen, Gruppe D, Fall 3). Diesem Kinde hatte ich 2 mal 0,8 g avirulente Vaccine injicirt. 24 Stunden nach den Injectionen hatte das Kind locale Reactionen. 8 Tage später machte ich dem Kinde eine Injection von 1 : 10 000 avirulenter Vaccine. Darauf keine Reaction; 7 Tage später subepidermoidale Impfung, welche am 5. Tage zu abortiver Pustelbildung führt: am folgenden Tage entsteht an der Injectionsstelle der avirulenten Vaccine 1 : 10 000 ein locales Infiltrat, fast zugleich mit der Area der Abortivpusteln.

Digitized by Google

Subcutane Injectionen und subepidermoidale Impfung von Vaccine werden zu gleicher Zeit vorgenommen.

(Subcutan: 1 ccm Vaccine 1 : 200, subepidermoidal: 3 Scarifikationsstellen mit ebenso verdünnter Vaccine.)

Nummer	Name, Alter	Subcutane Inject., a. welch. Armseite?	Subepiderm. Impf. a. welch. Seite?	Datum des Versuches	Befund
1	Anna Kalt.	L.	R.	29. 8.	5. 9. (8. Tag): L. —, R. Pusteln. 8. 9. (11. Tag): L. —, R. Pustel. 10. 9. (13. Tag): L. Infiltrat u. Erythem 1 1/2 cm, R. Pustel eingetrocknet.
2	Berta Kmot.	L.	R.	29. 8.	31. 8. (3. Tag): L. —, R. —. 5. 9. (8. Tag): L. —, R. 2 Impfpusteln. 7. 9. (10. Tag): L. Erythem 5 cm, Infiltrat 1 cm.
3	Ludwig Fu. 3 J.	R.	L.	31. 8.	4. 9. (5. Tag): R. —, L. 2 kleine Pusteln beginnend. 7. 9. (8. Tag): R. —, L. 2 Pusteln. 10. 9. (11. Tag): R. Erythem 2 cm, Infiltrat 1 1/2 cm, L. Pusteln i. Eintrocknen. 21. 9.: R. Infiltrat erbsengross.
4	Alois Ta. 6 J.	R.	L.	31. 8.	5. 9. (6. Tag): R. —, L. Pustelbildung beginnt. 6. 9. (7. Tag): R. —, L. 2 Pusteln. 11. 9. (12. Tag): R. Infiltrat u. Erythem 1 1/2 cm, L. Pusteln im Eintrocknen. 21. 9.: R. kein Infiltrat mehr.
5	Hans Glash. 6 J.	R.	L.	1. 9.	7. 9. (7. Tag): R. —, L. 2 kleine Pusteln. 10. 9. (10. Tag): R. Erythem 1 1/2 cm, Infiltrat 1 cm, L. 3 grosse Pusteln.
6	Ottokar Bart. 6 J.	R.	L.	1. 9.	5. 9.: R. —, L. Pustelbildung beginnend. 8. 9. (8. Tag): R. —, L. 3 Pusteln. 10. 9. (10. Tag): R. Erythem u. Infiltrat 5 cm, L. Pusteln confluirt. 13. 9. (13. Tag): R. Area Schulter bis halb. Oberarm, L. Area bis an das Sternum.
7	Elisab. Bart. 3 J.	R.	L.	1. 9.	5. 9.: R. —, L. Papeln. 8. 9. (8. Tag): R. —, L. 3 Pusteln. 10. 9. (10. Tag): R. Erythem u. Infiltrat 2 1/2 cm, L. Borkenbildung. 21. 9.: R. erbsengrosses Infiltrat.

IV. Immunisirung mit avirulenter Vaccine.

Den Versuch, mit Vaccine, welche durch Erhitzen avirulent geworden war, Kälber und Menschen zu immunisiren, hat Janson ausgeführt. Er hat hierbei humanisirte Lymphe durch mehrere Tage einer discontinuirlichen Sterilisation unterzogen und die steril befundene Lymphe Kindern subcutan eingespritzt. Die hierbei angewandte Lymphemenge dürfte im Maximum 1 ccm betragen haben. 1—7 Tage nach der Injection wurden die betreffenden Kinder subepidermoidal geimpft. Keines der Kinder war gegen die Hautimpfung immun, aber ein Einfluss der Injection der sterilen Lymphe auf den Impfverlauf war insoferne zu erkennen, als die Papeln um 24 Stunden früher auftraten und die Pusteln rascher eintrockneten, als dem gewöhnlichen Impfverlaufe entsprach.

Digitized by Google

An Affen haben R. Kraus und Volk ähnliche Versuche angestellt. Vaccine wurde auf 58° erwärmt und so avirulent gemacht. (Diese Lymphe konnte keine Pusteln erzeugen). 6 Affen (Macaccus) wurden je 2 ccm dieser avirulenten, 50fach bis 200fach verdünnten Lymphe injicirt. Bei der subepidermoidalen Impfung, welche 10—11 Tage nach der Injection vorgenommen wurde, erwiesen sich die Affen als immun.

Auffällig ist die überaus geringe Menge von impfsteriler avirulenter Vaccine, welche in den Versuchen von Kraus und Volk Immunität erzeugt hat.

Meine eigenen Versuche, welche ich an 19 Kindern ausgeführt habe, theile ich in mehrere Gruppen ein, welche sich vor allem in Bezug auf die zur Anwendung gelangte Menge der avirulenten Vaccine unterscheiden. Bei der Gruppe C ist auch die Anwendungsart insofern eine andere gewesen, als nicht wie sonst die Injection an einem Tage ausgeführt wurde, sondern an einer grösseren Reihe von Tagen täglich eine Injection gemacht wurde, nach Art der Successivimpfung.

Die in Anwendung gezogene Vaccine wurde durch halbstündiges Erhitzen auf 70° C. avirulent gemacht.

A. Subcutane Injection von 1 ccm avirulenter, auf 70° C. erhitzter Vaccine in der Verdünnung von 1 : 200 oder von 1 : 100. Subepidermoidale Vaccination 9 bis 25 Tage nach der Injection.

Nummer	Name	Alter	Tag der Injection u. Verdünnungsgrad der Lymphe	Tag der subepidermoidal. Vaccination	Reaktion der Hautimpfung
1	Laurenz Paw.	6 J.	14. 9. (1 : 200)	8. 10.	16. 10. (9. Tag): 3 reife Pusteln. Erythem über $^2/_3$ des Oberarms.
2	Elisabeth So.	6 J.	14. 9. (1 : 200)	27. 9.	6. 10. (10. Tag): 3 reife Pusteln. 9. 10.: Area von der Schulter bis zum Ellenbogen.
3	Franz Pi.	1 J.	18. 10. (1 : 200)	27. 10.	2. 11. (7. Tag): 3 Impfpusteln 3—4 mm gross. 4. 11. (9. Tag): Impfpusteln voll entwickelt, Erythem über $^2/_3$ des Oberarms.
4	Erich Glö.	2 J.	12. 10. (1 : 100)	26. 10.	30. 10. (5. Tag): Papeln. 2. 11. (8. Tag): Pusteln.
5	Erna Jo.	2 Mon.	15. 9. (1 : 100)	29. 9.	Tägliche Revision bis 5. 5.: keine Reaktion.
6	Adolf Ku.	4 Mon.	23. 10. (1 : 100)	8. 11.	An d. Injectionsstelle am 26. 10. (4. Tag) ein kleines blasses subcutan sitzendes Knötchen. 11. 11. (4. Tag): Papel. 13. 11. (6. Tag): Pustel. 17. 11.: Pustel linsengross. 18. 11. (11. Tag): Pustel trocknet ein.

B. Subcutane Injection von avirulenter Vaccine (auf 70° C. erhitzt) 1 : 50 phys. Kochsalzlösung in der Menge von 1 ccm (ambulatorisch behandelte Fälle, deshalb nur einmal anlässlich der Revision gesehen; Fall 7 im Spitale täglich beobachtet).

Digitized by Google

13—30 Tage nach der Injection Scarification mit virulenter Lymphe an 3 Stellen des Oberarmes.

Nummer	Name, Alter	Injections-tag	Tag der sub-epidermoidal. Vaccination	Tag der Revision	Befund an den Pusteln	Bemerkung.
1	Havk. 4 J.	4. 11.	19. 11.	24. 11. (5. Tag)	Bläschen.	
2	Schenk. 5 J.	4. 11.	27. 11.	4. 12.	Stecknadelkopfgrosse Bläschen an allen Impfstellen.	
3	Drab. 4 Mon.	2. 11.	15. 11.	16. 12.	Impfnarben.	
4	Schwa. 3 J.	4. 11.	19. 11.	28. 11. (10. Tag)	3 Pusteln 1 cm Durchmesser central eintrocknend.	Erythem über $^2/_3$ d. Oberarm.
5	Qu. 3 J.	4. 11.	19. 11.	24. 11.	24. 11. hirsekorngr. Pusteln. 27. 11. linsengrosse gedellte Pusteln. 30. 11. Borken.	30. 11. Erythem über $^2/_3$ d. Oberarm.
6	Krem. 14. Mon.	27. 10.	27. 11.	5. 11. (9. Tag)	3 eingetrocknete Impfpusteln.	
7	Grossm. 2 Mon.	2. 11. (am folgenden Tage: linsengr. Knötchen an d. Injectionsstelle.	16. 11. Revacination am 24. 11.	Tägliche Revision.	17. 11. Papeln. 19. 11. Papeln geschwunden. 25. 11. keine Reakt. 26. 11. bis 1. 12. keine Reaktion.	

C. Subcutane Injection von avirulenter Vaccine (auf 70° C. erhitzt) in der Verdünnung 1 : 400 physiologischer Kochsalzlösung. Innerhalb 10 Tagen 8 Injectionen von je $^1/_2$ ccm. Subepidermoidale Vaccination an 4 Stellen mit virulenter Lymphe.

No. 1. Anna M., 4 Jahre alt, bisher nicht geimpft.

Am 8., 9., 10., 13., 14., 15., 16., 17. October je eine Injection. Die ersten 5 Injectionen ohne Reaction.

Die letzten 3 Injectionsstellen zeigen am folgenden Tage eine leichte Rötung, 1—3 cm gross, und geringe Infiltration, kein Fieber.

Subepidermoidale Vaccination am 20. X. an je 2 Stellen beider Oberarme:

22. 10. Papeln an den Impfstellen.

24. 10. Bläschen.

25. 10. Pusteln 3 mm breit, 4 mm lang, Temperatur 38° C.

26. 10. Pusteln bohnengross, Temperatur 38,5° C.

27. 10. Pusteln eintrocknend, Area $1^1/_2$ cm gross, Axillardrüsen geschwollen.

Das Kind Anna M. hat im Ganzen 0,01 ccm avirulente Lymphe injicirt erhalten. Schon nach den Injectionen von 0,005 dieser Lymphe zeigten die folgenden Injectionen sofortige Reaction an den Injectionsstellen. Die subepidermoidale Impfung verläuft unter dem Bilde der beschleunigten Reaction wie bei Revaccinirten!

No. 2. 6 subcutane Injectionen von je 1 ccm avirulenter Vaccine (auf 70° C. erhitzt) in der Verdünnung 1 : 50.

Injicirte Menge: 0,12 g Glycerinlymphe (avirulent).

Anton Bart, 5 Jahre alt.

Am 31. 10., 5. 11., 7. 11., 8. 11., 9. 11., 10. 11. je eine Injection von avirulenter Vaccine 1 : 50.

Alle Injectionsstellen täglich revidirt und reactionslos gefunden.

Digitized by Google

13. 11. Subepidermoidale Vaccination an 4 Impfstellen.
16. 11. Röthung und Papelbildung.
17. 11. Gedellte flache Püstelchen.
19. 11. $^3/_4$ cm grosse, von einem roten Hof umgebene Pusteln.
20. 11. Temperatur 39°. Pusteln sind central eingesunken.
21. 11. Temperatur 40°, Oedem und Röthung über dem obersten Drittel des Oberarmes.
22. 11. Area zugenommen bis über den ganzen Oberarm.
23. 11. Pusteln zu Borken eingetrocknet, Area im Rückgange.

Das Kind Anton Bart zeigt durch die vorher injicirte avirulente Lymphe keine deutliche Beeinflussung des Impfverlusts. Auffällig ist nur die sich stark entwickelnde Area.

D. Subcutane Injection von grösseren Mengen avirulenter Vaccine (auf 70° C. erhitzt).

No. 1. 0,3 avirulente Vaccine injicirt.
Zeidl, 6 Jahre alt, bisher nicht geimpft.
4. 1. 0,3 avirulente Lymphe mit 0,3 physiologischer Kochsalzlösung an einer Stelle injicirt. Linsengrosses Infiltrat an der Injectionsstelle.
15. I. Subepidermoidale Vaccination an 3 Stellen.
19. 1. Pustelbildung beginnt.
23. 1. 3 linsengrosse Pusteln. Erythem über die Hälfte des Oberarms.

No. 2. 0,6 avirulente Lymphe injicirt.
Hofb., 3 Monate alt, bisher nicht geimpft.
29. 1. 0,6 ccm avirulente Lymphe mit 1,4 physiologischer Kochsalzlösung an 2 Körperstellen injicirt.
30. 1. Beiderseits linsengrosse Hautinfiltrate.
11. 2. Subepidermoidale Vaccination an 4 Impfstellen (an beiden Oberarmen).
12. 2. An einer Scarificationsstelle eine Papel.
16. 2. 4 stecknadelkopfgrosse, gedellte Püstelchen.
18. 2. Temp. 38,4. Püstelchen grösser, bereits eintrocknend. Gewichtsstillstand.
19. 2. Temp. 39,4. Reactionshof 3 cm. Drüsenanschwellungen in den Achseln.
20. 2. Temp. 37,8. Area grösser.
23. 2. Area im Rückgange.

No. 3. 1,6 ccm avirulente Lymphe injicirt.
Krumh., 5 Monate alt, bisher nicht geimpft.
9. 2. 0,8 avirulente Lymphe mit 2,0 physiologischer Kochsalzlösung in 2 Teilen an beiden Oberschenkeln injicirt.
10. 2. Erythem und Infiltrat an beiden Injectionsstellen.
11. 2. 0,8 avirulente Lymphe mit 0,2 physiologischer Kochsalzlösung in 2 Teilen an beiden Oberarmen injicirt.
12. 2. Erythem und bohnengrosse Infiltrate an den Injectionsstellen von gestern.
20. 2. Allergieversuch: Injection von 1 ccm avirulenter Lymphe, 1 : 10000 verdünnt.
21. 2. Keine Reaction.
22. 2. Subepidermoidale Vaccination mit virulenter Lymphe an 4 Impfstellen: in den nächsten Tagen keine Reaction.
27. 2. Neuerliche subepidermoidale Vaccination an 4 Impfstellen.
1. 3. Papeln an den Impfstellen.
2. 3. Impfstellen I und III zeigen kleine Bläschen.
3. 3. Temp. 38,1. Impfstelle II zeigt ein kleines Bläschen, stecknadelkopfgross. Reactionshof 2 cm.

Digitized by Google

4. 3. Alle Bläschen eingetrocknet. Die Injectionsstelle vom 20. 2. (1 : 10000) zeigt wallnussgrosses Infiltrat.

6. 3. Area im Rückgang.

7. 3. Die Borken abgefallen.

No. 4. 4,5 ccm avirulente Lymphe injicirt.

Schädelb., 5 Jahre alt, bisher nicht geimpft.

13. 3. 1,5 ccm avirulente Lymphe, verdünnt mit 1,5 physiologischer Kochsalzlösung an beiden Oberarmen subcutan injicirt,

14. 3. Beiderseits Erythem und Infiltrat $1\frac{1}{2}$ cm. II. Injection: 1,5 ccm avirulente Lymphe mit 1,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung an der Bauchhaut beiderseits subcutan injicirt. Nach 5 Stunden Oedem der Bauchhaut.

15. 3. Erythem und Infiltrate bis 4 cm Durchmesser an allen bisherigen Injectionsstellen. III. Injection: 1,5 ccm avirulente Lymphe mit 1,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung an beiden Oberarmen subcutan injicirt.

16. 3. Erythem und Infiltrat an beiden Oberarmen $1\frac{1}{2}$ cm.

23. 3. Subepidermoidale Vaccination an 3 Impfstellen (Scarification).

24. 3. An allen 3 Impfstellen Erytheme.

25. 3. An allen 3 Impfstellen kleinste Bläschen.

27. 3. An allen 3 Impfstellen stecknadelkopfgrosse Püstelchen. Reactionshof linsengross. Temp. 37,6.

28. 3. 3 linsengrosse gedellte Püstelchen. Area $1\frac{1}{2}$ cm.

29. 3. Pusteln im Eintrocknen. Area confluirend von der Schulter bis über $\frac{2}{3}$ des Oberarms. Drüsen in der Axilla.

30. 3. Area gewachsen, 15 cm lang, 14 cm breit.

31. 3. Area noch weiter gewachsen, reicht nach auswärts bis zum Sternum und nach abwärts auf den Vorderarm.

1. 4. Erythem nimmt ab.

In der Gruppe A sind 6 Fälle vereinigt, 3 Kindern wurde 0,005 g und 3 Kindern 0,01 g avirulente Vaccine injicirt. Die ersten 3 Kinder zeigten gar keinen Einfluss in der Bildung der Impfpustel. Von den letzteren 3 Kindern hat 1 Kind auf die Hautimpfung mittelst Scarification nicht reagirt. Da sich dieses Kind der weiteren Beobachtung entzogen hat und die Vaccination nicht mehr wiederholt werden konnte, bin ich nicht sicher, ob es sich in der Tat in diesem Falle um eine erworbene Immunität gehandelt hat. Es könnte sich um angeborene Immunität oder um Unwirksamkeit der Lymphe gehandelt haben.

In der Gruppe B (injicirte Menge 0,02 g Lymphe) lässt sich der Effect der Injection an einem Teile der Fälle deshalb nicht genau beurtheilen, weil es sich hier meist um ambulatorisch behandelte, seltener zur Kontrolle erschienene Kinder handelt. Aber im Falle 5 (Qu) scheint die Pustelbildung um mindestens einen Tag verfrüht, und im Falle 7 (Grossm.), der täglich revidirt wurde, war die Scarification nur von Papelbildung gefolgt. Die subepidermoidale Impfung und der Allergieversuch mit subcutaner, stark verdünnter Lymphe ergeben in diesem Falle zweifellos Immunität. Bei der Wichtigkeit des Falles sei der Versuch in Folgendem ausführlicher beschrieben.

Grossm., 2 Mon. alt, mit 1 ccm impfsteriler Lymphe 1 : 50 verdünnt, injicirt, am 15. Tage darnach subepidermoidale Vaccination: am folgenden Tage Papelbildung, weiterhin keine Pustelbildung (täglich beobachtet) am 23. Tage subepidermoidale Vaccination: keine Reaction.

Digitized by Google

Am 33. Tage: Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine (auf 70° C. erhitzt) in der Verdünnung 1 : 500. Am folgenden Tage linsengrosses Knötchen an der Injectionsstelle.

Am 40. Tage: subcutane Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine (auf 70° C. erhitzt) in der Verdünnung 1 : 100: am folgenden Tage 1 cm grosses Erythem und linsengrosses Infiltrat.

Das Kind Grossm. war also durch die subcutane Injection von 0,02 cm avirulenter Glycerinlymphe immun, richtiger allergisch. geworden und reagirte auf die erste von 2 subepidermoidalen Vaccinationen mit sofortiger Reaction und auf 2 Injectionen stark verdünnter avirulenter Vaccine mit geringer Infiltratbildung innerhalb 24 Stunden. Es verhielt sich wie ein mit Erfolg cutan geimpftes Kind.

In der Gruppe C sind 2 Fälle verzeichnet, bei welchen stark verdünnte avirulente Vaccine in 8, resp. 6 Injectionen an 8, resp. 6, Tagen gemacht wurden. Im 2. Falle dieser Gruppe, bei welchen 0,12 g Glycerinlymphe injicirt wurden, erscheint keine deutliche Beeinflussung im Verlaufe der nachfolgenden Hautimpfung.

Im ersten Falle (Anna Mos.) dagegen ist durch die vorangegangenen Injectionen impfsteriler Lymphe der Verlauf der Hautimpfung deutlich abgekürzt: am 3. Tage nach der Hautimpfung sind schon Papeln, am 7. Tage die Pusteln zu voller Höhe entwickelt. Dabei hatte das Kind nur 0,01 g Vaccine injicirt erhalten.

Von besonderem Interesse ist es, dass in diesem Falle schon nach den ersten 5 Injectionen allergische Reaction auftrat. Denn darauf müssen wir es beziehen, dass die letzten 3 Injectionen, welche 7 bis 9 Tage nach der I. Injection gemacht wurden, in den nächsten 24 Stunden mit einer localen Reaction (Erythem, Infiltrat) antworteten, wie wir es bei einmal geimpften Menschen zu sehen gewohnt sind.

In der Gruppe D sind 4 Fälle vereinigt; die injicirten Mengen avirulenter Lymphe betrugen 0,3 resp. 0,6 und 1,6 und 4,5 g. Der erste Fall zeigt eine geringe aber deutliche Beeinflussung der Pustelbildung, die am 4. Tage schon deutlich eingesetzt hat.

Der 2. Fall (Hofb.) zeigt eine stark abgekürzte Reactionszeit: am 5. Tage Pusteln, am 8. Tage Borkenbildung.

Im 3. Fall (Krumh.) ist die Beeinflussung des Impfverlaufes durch die subcutane Injection noch deutlicher. Am 3. Tage nach der subepidermoidalen Vaccination Bläschen, welche nach 48 Stunden total eingetrocknet sind.

Im 4. Fall (Schädelb.), bei welchem die sehr grosse Menge von 4,5 ccm Lymphe injicirt wurde, ist die Beeinflussung der Hautimpfung ebenfalls sehr deutlich. Pustelbildung am 5. Tage, Borkenbildung am 6. Tage.

Fasse ich die Beobachtungen an 19 Kindern zusammen, so ist in einem Falle die Scarification ohne jede Reaction verlaufen (Gruppe A, Fall 5); sie war in einem Falle (Gruppe B, Fall 7) nur von Papelbildung gefolgt; sie verlief in 5 Fällen (Gruppe C,

Digitized by Google

1. Fall, Gruppe D, alle 4 Fälle) unter dem Bilde der beschleunigten Reaction (v. Pirquet) wie bei Revaccinirten.

Mit Rücksicht auf die in den einzelnen Fällen verwendete Vaccinmenge kann ich sagen, dass bei geringen Mengen avirulenter Vaccine ein Erfolg ungewiss ist, bei grossen Mengen dagegen mit Sicherheit eine partielle Immunität erzeugen lässt. Eine complette Immunität, welche als solche durch das Ergebniss von zwei nachfolgenden Injectionsversuchen mit avirulenter Vaccine und durch die Erfolglosigkeit von 2 subepidermoidalen Impfversuchen nachgewiesen ist, habe ich in einem Falle mit Sicherheit erzeugt, bemerkenswerther Weise bei Anwendung einer sehr geringen Vaccinemenge (0,02 g). Mit einer Vaccinemenge von 4,5 g gelang es dagegen nur eine Herabsetzung der Empfänglichkeit in dem Sinne zu erzielen, dass die Hautimpfung rascher eintrat und ablief und dass sich die Vaccinekrankheit nicht zur vollen Höhe entwickelt hat.

Eine besondere Erwähnung verdient noch das Verhalten der Area im Verlaufe der subepidermoidalen Vaccination bei den mit avirulenter Lymphe vorbehandelten Fällen. Es ist auffällig, dass gerade die injicirten Fälle mit Bildung einer mächtigen Area antworten, welche in jenem Falle die höchsten Grade erreichte, in welchem die grösste Menge avirulenter Lymphe injicirt worden war.

Auch dieses Verhalten entspricht vollständig dem bei Revaccinirten, bei welchen die Pustelbildung verfrüht einsetzt, abgekürzt verläuft, die Areabildung aber ganz bedeutend stärker ist, als bei Erstimpflingen. Es entspricht dies der hyperergischen beschleunigten Reaction v. Pirquet's bei der Revaccination mittelst Epithellaesion.

Eine wichtige Erscheinung ist es, dass auch ungeimpfte Menschen auf die Injection von avirulenter Lymphe mit einer raschen Bildung von Infiltrat und Erythem reagiren, wenn die injicirte Lymphe in stärkerer Concentration injicirt wird, während die Injection von 1 ccm stark verdünnter Lymphe (z. B. 1 : 100, 1 : 1000 oder darüber) beim nichtgeimpften Menschen keine Reaction macht. Das beschriebene Verhalten könnte mit einer mechanischen oder irritativen Reizung des Zellgewebes zusammenhängen. Doch halte ich es für möglich, dass es sich um eine specifische Beeinflussung des Organismus durch das injicirte Gift, und zwar um eine locale Beeinflussung handelt. Man müsste dann die Reaction, welche innerhalb 24 Stunden auftritt, wenn man an einer Stelle grosse Virusmengen injicirt, in derselben Weise erklären, wie alle specifischen Reactionen bei den Vaccineinjectionen.

V. Versuche über Vaccineinjectionen an Vaccinirten.

Eine grössere Reihe von Untersuchungen beschäftigt sich mit dem Verhalten von bereits Vaccinirten und Revaccinirten, also von Menschen, welche die Vaccinekrankheit ein- oder mehrere Male überstanden hatten, gegen Injection von Vaccineverdünnungen.

Schon in einer früheren Arbeit hatte ich gefunden, dass Vaccinirte auf die Injection von Vaccine mit Erythem und Oedem an der Injectionsstelle reagiren.

Digitized by Google

Die Untersuchungen wurden jetzt systematisch und an einer grossen Zahl von Menschen, zumeist an Aerzten und Pflegerinnen des Spitals, angestellt.

A. Injection von verdünnter **virulenter** Vaccine bei Geimpften. Geimpft wurde jedesmal 1 ccm oder $^1/_2$ ccm mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnter Vaccine.

1. Dr. Lehnd, 30 Jahre alt, im 1. Jahre geimpft, im 25. Jahre revaccinirt.

6. 9. $10^1/_2$ Uhr Vorm.: Injection von 1 ccm Vaccine 1 : 10, am 1. Vorderarme. 12 Uhr: Lokales Oedem 10 cm, fleckiges Erythem. 8 Uhr Abends: Oedem 12 cm.

7. 9. 10 Uhr Vorm.: Erythem und Oedem 19 × 10 cm, schmerzhaft. 4 Uhr Nachm.: Erythem und Oedem über den ganzen Vorderarm.

8. 9. Erythem und Oedem wie gestern, Lymphstrang gegen die Axilla zu schmerzhaft. Allgemeine Abgeschlagenheit.

9. 9. Erythem und Oedem im Rückgang.

11. 9. Erythem geschwunden, bräunliche Verfärbung der Haut. Infiltrat gering.

2. Anton Bed, 7 Jahre, vor 6 Jahren geimpft. Injection am 4. 6. von 1 ccm virulenter Vaccine 1 : 300 physiologischer Kochsalzlösung.

Befund am 5. 6.: Röthung um die Injectionsstelle 0,6 cm.

6. 6. Rötung und Oedem 8 × 7 cm.

7. 6. Rückgang der Erscheinungen.

3. Rosa Jon., 7 Jahre, vor 6 Jahren geimpft.

Injection am 19. 6. von 1 ccm virulenter Vaccine 1 : 300 verdünnt.

Befund am 20. 6.: Röthung um die Injectionsstelle 0,8 cm und stecknadelkopfgrosses Infiltrat.

21. 6. Rückgang der Erscheinungen.

4. Max Kast., 11 Jahre, vor 10 Jahren geimpft.

Injection am 19. 6. von 1 ccm virulenter Vaccine 1 : 300 verdünnt.

Befund am 20. 6.: Röthung an der Injectionsstelle $1^1/_2$ cm, Infiltrat linsengross.

21. 6. Röthung und Oedem 5 × 7 cm.

22. 6. Röthung 8 × 10 cm.

23. 6. Rückgang der Erscheinungen.

5. Reiner Tr., 10 Monate, vor 4 Monaten subcutan vaccinirt. Subepidermoidale Revaccinationen vor 1 Monate und vor 2 Monaten negativ.

26. 9. Injection von je 1 ccm Vaccine 1 : 1000 verdünnt, an beiden Oberschenkeln.

27. 9. Erythem 1 cm, kirschengrosses Infiltrat.

28. 9. Temperatur gestern 38,4. Erythem $1^1/_2$ cm. Inguinaldrüsen linsengross.

29. 9. Temperatur gestern 37,5. Erythem $2^1/_2$ cm, Infiltrat unverändert.

30. 9. Temperatur gestern 36,6. Erythem im Rückgang.

4. 10. Erythem im Rückgang. Infiltrat linsengross.

6. 10. Erythem geschwunden, Infiltrat kaum sichtbar.

9. 10. Kein Infiltrat.

6. Dr. Spil., 26 Jahre alt, vaccinirt im 1., revaccinirt im 11. und 21. Jahre mit Erfolg.

17. 10. Injection von $^1/_2$ ccm Vaccine 1 : 1000.

18. 10. Erythem $2^1/_2$ cm, Infiltrat 2 cm, schmerzhaft.

19. 10. Erythem im Rückgang.

22. 10. Erythem geschwunden.

25. 10. Infiltrat geschwunden.

Digitized by Google

7. Dr. S. E., 31 Jahre alt, vor 25 Jahren geimpft.
17. 10. Injection von $^1/_2$ ccm Vaccine 1 : 1000.
18. 10. Erythem 2 cm, Infiltrat 2 cm, juckend.
19. 10. Erythem im Rückgang.

B. Injection von **avirulenter**, durch halbstündiges Erhitzen auf 70° C. vorbehandelter Vaccine. Injicirt wurde jedesmal 1 ccm am Vorderarm.

1. Dr. Leo Lö., 26 Jahre alt, im 1. Jahre geimpft, im 25. revaccinirt.
6. 9. 2 Uhr Nachm. Injection von avirulenter Vaccine 1 : 10 physiologischer Kochsalzlösung. 11 Uhr Abends Erythem und Oedem $2^1/_2$ cm.
7. 9. Erythem und Oedem 5 cm, schmerzhaft.
8. 9. Erythem und Oedem 6 cm.
10. 9. Erythem und Oedem im Rückgang.
12. 9. Erythem $2^1/_2$ cm, Infiltrat $2^1/_2$ cm.

2. Dr. Nik., 28 Jahre alt, vor 15 Jahren vaccinirt.
31. 10. Injection von 1 ccm avirulenter Lymphe 1:50 physiologischer Kochsalzlösung.
1. 11. Erythem $1^1/_4$ cm.
2. 11. Erythem 5 cm, Infiltrat 3 cm.
4. 11. Erythem im Rückgange.
11. 11. Erythem 1 cm.

3. Derselbe.
11. 12. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 5000 physiologischer Kochsalzlösung.
12. 12. Erythem nach 8 Stunden schon begonnen, jezt $2^1/_2$ cm, Oedem.

4. Erna G., 9 Jahre alt, vor 5 Monaten subcutan geimpft, Hautimpfung negativ.
29. 9. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000 physiologischer Kochsalzlösung.
30. 9. Erythem $1^1/_4$ cm, Infiltrat $^1/_2$ cm.
1. 10. Infiltrat etwas grösser.
3. 10. Kein Erythem, kleines Knötchen sichtbar.

5. Julie Ma., 5 Jahre alt, vor mehreren Jahren geimpft.
29. 9. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000 physiologischer Kochsalzlösung.
30. 9. Erythem $1^1/_4$ cm, Infiltrat $^1/_2$ cm.
1. 10. Infiltrat etwas grösser.
2. 10. Erythem im Rückgang.
4. 10. Kein Erythem.
9. 10. Kein Infiltrat.

6. Betti N., vor 4 Monaten subcutan geimpft, Hautimpfung negativ.
29. 9. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000 an beiden Oberschenkeln.
30. 9. Erythem $1—1^1/_4$ cm, Infiltrat $^1/_2—1$ cm.
1. 10. Status idem.

7. Anna Kolm, 7 Jahre, als Säugling geimpft.
9. 7. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000 physiologischer Kochsalzlösung.
10. 7. Erythem und Infiltrat $^3/_4$ mm.
11. 7. Keine Reaction.

Digitized by Google

8. Dieselbe.

7. 7. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 20000 physiologischer Kochsalzlösung am linken Arme, am rechten Arme 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

8. 7. Keine Reaction auf beiden Seiten.

9. Adelh. Mau., 7 Jahre, als Säugling geimpft.

7. 7. Rechts Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000, links Injection von 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

8. 7. Rechts Erythem und Oedem $1^1/_2 \times 3$ cm, links keine Reaction.

9. 7. Rechts Erythem und Oedem 3×4 cm, links keine Reaction.

10. 7. Rechts Erythem und Oedem im Rückgange, links keine Reaction.

11. 7. Rechts Erythem und Oedem geschwunden.

10. Wilhelm Me., 10 Jahre, als Säugling geimpft.

9. 7. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000 physiologischer Kochsalzlösung.

10. 7. Erythem, Oedem 2×2 cm.

11. 7. Erythem und Oedem im Rückgange.

11. Derselbe.

7. 7. Rechts Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1:10000 physiologischer Kochsalzlösung, links Controle (physiologische Kochsalzlösung 1 ccm).

8. 7. Keine Reaction.

12. Marie Fr., 12 Jahre alt, als Säugling geimpft, mit 5 und 11 Jahren mit Erfolg revaccinirt.

7. 7. Rechts Injection von avirulenter Vaccine 1 : 1000 physiologischer Kochsalzlösung, links Controle (1 ccm physiologische Kochsalzlösung).

8. 7. Rechts Erythem und Oedem 0,8 cm, links keine Reaction.

9. 7. Rechts Erythem und Oedem 6×3 cm.

11. 7. Kein Erythem, kein Oedem.

13. Gisela Brau., 8 Jahre alt, als Säugling geimpft.

7. 7. Rechts Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 10000, links Controle (1 ccm physiologische Kochsalzlösung).

8. 7. Keine Reaction.

14. Dieselbe.

9. 7. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000.

10. 7. Erythem und Oedem 8×4 mm.

11. 7. Reaction im Rückgang.

15. Hans Pru., 5 Jahre alt, als Säugling geimpft.

7. 7. Rechts Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 20000, links Controle (1 ccm physiologische Kochsalzlösung).

8. 7. Keine Reaction.

16. Derselbe.

9. 7. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000.

10. 7. Erythem und Oedem 3×6 mm.

11. 7. Erythem und Oedem 2×1 mm.

12. 7. Reaction geschwunden.

Digitized by Google

C. Vergleichende Versuche über die Reaction bei Injection virulenter und avirulenter, auf 70° C erhitzter Vaccine.

Nummer	Name, Alter, geimpft?	Verdünn. d. Vaccine im Verhältniss von	Reaction auf d. Injection virulenter Lymphe	Reaction auf d. Injection avirulenter Lymphe	Controlle. Reaction auf 1 ccm physiol. Kochsalzlös.
1	Dr. Lehnd. 30 J., geimpft und wiederholt vaccinirt.	1 : 10	Nach 24 h: Erythem u. Oedem bedeutend gewachsen. 6. Tag: Erythem geschwunden.		
		1 : 7500	Nach 1/4 h: Erythem, Oedem 1 1/2 cm. Nach 48 h: kein Eryth., Infiltrat 1 cm.	Nach 24 h: Erythem fleckig, 1 cm Oedem, Druckschmerz. Nach 48 h: keine React.	
		1 : 7500		Nach 1 h: Erythem 1 1/2 cm, Infiltrat. Nach 24 h: Abnahme der Reaction.	
		1 : 10 000	Nach 1/4 h: Erythem 1 1/2 cm. Nach 8 h: Eryth. 3 cm, Oedem.	Nach 1/4 h: Erythem 1 1/2 cm. Nach 8 h: Erythem 3 cm, Oedem.	
		1 : 20 000	Nach 1/4 h: Erythem 4 × 4 cm, Infiltr. 3 cm. Nach 2 h: Abnahme der Reaction.	Nach 1/4 h: Erythem 2 1/2 cm, Infiltr. 1 1/2 cm. Nach 2 h: Abnahme d. Reaction.	
		1 : 50 000	Nach 10 h: Erythem u. Infiltrat 5 × 4 cm (Reactionen als zweifelh. bezeichnet, weil auch nach Kochsalz Eryth. aufgetreten).	Nach 10 h: Erythem u. Infiltrat 2 × 2 cm.	Starkes Erythem, kein Infiltrat.
2	Dr. Baumg. 28 J., geimpft und wiederholt vaccinirt.	1 : 5000	Nach 24 h: Erythem 1 1/4 cm, Infiltr. 3/4 cm. Nach 48 h: Erythem 3 cm. Infiltrat 3/4 cm. Nach 72 h: kein Eryth., Infiltrat 1/2 cm. Nach 5 Tagen: kein Infiltrat.	Nach 8 h: Erythem u. Infiltrat 1 1/4 cm. Nach 24 h: Reaction in Abnahme.	
		1 : 20 000	Nach 6 h: Eryth. 1 1/4 cm. Nach 24 h: Erythem, Oedem 4 cm. Nach 3 Tagen: keine Reaction.	Nach 6 h: Eryth. 3/4 cm. Nach 24 h: Erythem, Oedem 3 cm. Nach 3 Tagen: Keine Reaction.	
		1 : 50 000	Nach 2 h: Eryth. 1/4 cm. Nach 24 h: Eryth. 2 cm, Oedem. Nach 48 h: kein Eryth., Infiltrat 1 cm.	Nach 2 h: Eryth. 1/4 cm. Nach 24 h: Eryth. 1 cm, Oedem. Nach 48 h: kein Eryth., Infiltrat 1 cm.	1. Inject.: Erythem nach zwei Stunden. 2. Inject.: Keine Reaction.
		1 : 100 000	Nach 24 h: Erythem 1 1/4 cm, Infiltr. gering. Nach 48 h: Reaction im Rückgange.	Nach 24 h: keine React. Nach 48 h: Erythem 1 cm, geringes Oedem.	
		1 : 200 000	Keine Reaction.	Keine Reaction.	3. Inject.: Keine Reaction.

Digitized by Google

Nummer	Name, Alter, geimpft?	Verdünn. d. Vaccine im Verhältniss von	Reaction auf d. Injection virulenter Lymphe	Reaction auf d. Injection avirulenter Lymphe	Controlle. Reaction auf Lymphe und Kochsalz
3	Erna Qu. 5 J., durch subcutane Injection vor 5 Monaten geimpft.	1 : 1000	Nach 24 h: Erythem 1½ cm, Infiltrat ¼ cm.	Erythem 1 cm. Infiltrat ½ cm.	
		1 : 2500		Nach 24 h: Erythem. Infiltrat 1½ cm.	
		1 : 5000 (½ cm)	Nach 24 h: Erythem ¾ cm, Infiltrat 1 cm. Nach 48 h: Erythem ¼ cm. Infiltrat 1 cm. Nach 72 h: Reaction verschwunden.	Keine Reaction.	
		1 : 7500	Nach 24 h: Erythem 1¼ cm, Infiltr. 1 cm. Nach 48 h: Reaction verschwunden.	Erythem 1¼ cm. Infiltrat 1 cm.	
		1 : 10 000	Nach 24 h: Erythem 1 cm, Infiltrat 1 cm. Nach 48 h: Erythem 1¼ cm, Infiltrat 1 cm.	Keine Reaction.	
		1 : 20 000	Nach 24 h: Erythem 1 cm, geringes Oedem. Nach 48 h: Reaction in Abnahme.	Nach 12 h: Erythem 1½ cm, gering. Oedem. Nach 48 h: Reaction in Abnahme.	
		1 : 50 000	Nach 12 h: keine React. Nach 24 h: Erythem 1 cm, kein Infiltrat. Nach 48 h: keine React.	Nach 12 h: keine React. Nach 24 h: Eryth. 1 cm, kein Infiltrat. Nach 48 h: keine React.	Erythem ¼ cm kein Oedem.
		1 : 1000	Nach 24 h: Erythem 1 cm. Infiltrat. Nach 48 h: Erythem 4 cm, Infiltrat 1½ cm. 4. Tag: React. nimmt ab. 5. Tag: kein Erythem. 7. Tag: Infiltrat noch ½ cm.	Nach 24 h: Erythem 2½ cm. Infiltrat 1½ cm. 4. Tag: React. nimmt ab. 5. Tag: kein Erythem.	
4	Schwester Christ. 24 J., geimpft u. revaccinirt.	1 : 5000		Nach 7 h: Eryth. beginnt. Nach 24 h: Erythem 1½ cm, Infiltrat.	
		1 : 10 000		Nach 12 h: Erythem beginnt. Nach 24 h: Eryth. 1 cm. Infiltrat 1 cm.	
		1 : 20 000	Nach 9 h: Erythem. Nach 24 h: Eryth. 4 cm, Oedem, Quaddel. 3. Tag: kleines Infiltrat. 4. Tag: keine Reaction.	Nach 9 h: Erythem. Nach 24 h: Erythem 3½ cm, Oedem. 3. Tag: kleines Infiltrat. 4. Tag: keine Reaction.	keine Reaction
		1 : 50 000	Nach 24 h: Erythem 1½ cm, Infiltrat.	Nach 24 h: Erythem 1 cm, Infiltrat.	
		1 : 100 000	Nach 24 h: reactionslos.	Nach 24 h: reactionslos.	
5	Schwester Su. 21 J., vor 1 Jahr mit Erfolg revaccin.	1 : 20 000	Nach 8 h: Eryth., Oedem. Nach 24 h: Erythem 2½ cm. Oedem. 3. Tag: React. nimmt ab.	Nach 8 h: Eryth. Oedem. Nach 24 h: Erythem 1½ cm, Oedem. 3. Tag: React. nimmt ab.	
		1 : 50 000	Nach 24 h: Erythem 1 cm, Oedem.	Nach 24 h: Erythem ½ cm, Oedem.	

Digitized by Google

Nummer	Name, Alter, geimpft?	Verdünn. d. Vaccine im Verhältniss von	Reaction auf d. Injection virulenter Lymphe	Reaction auf d. Injection avirulenter Lymphe	Controlle. Reaction auf 1 ccm physiol. Kochsalzlös.
6	Schwester Em. 19 J., einmal vor 18 Jahren geimpft.	1 : 1000	Nach 24 h: Erythem 1/2 cm. Infiltrat 1/2 cm. Nach 48 h: Erythem 1 1/2 cm, Infiltrat. 4. Tag: kein Erythem. 6. Tag: kein Infiltrat.	Nach 24 h: lok. Schmerz, leichte rothe Streifen.	
		1 : 5000		Nach 24 h: Eryth. 1 cm, Infiltrat 1/4 cm.	
		1 : 10 000	Keine deutliche React.	Eryth. u. Infiltrat 1/2 cm.	
		1 : 20 000	Keine Reaction.	Erythem 1 cm. Infiltrat 1/4 cm.	
7	Dr. Haa. 26 J. alt, geimpft u. vor 14 J. revaccin.	1 : 1000	Nach 24 h: Erythem u. Infiltrat 1 cm. Nach 48 h: Erythem 3 cm, Infiltrat 1 cm. Nach 72 h: Erythem 4 cm, Infiltrat. 5. Tag: Eryth. nimmt ab. 6. Tag: kein Erythem. 10. Tag: Infiltrat noch 1/4 cm.	Nach 24 h: Erythem u. Infiltrat 2 cm. Nach 48 h: Erythem geht zurück.	
8	Schwester Fra. 28 J., als Säugl. geimpft, nicht revaccinirt.	1 : 10 000	Nach 24 h: keine React.. Druckschmerz.	Nach 24 h: Erythem 1/4 cm, Druckschmerz.	
9	Franziska Schrei. 8 J., einmal geimpft.	1 : 5000	Nach 24 h: Eryth. 1 cm. Nach 48 h: Erythem 3 cm, Oedem. 5. Tag: Reaction geschwunden.	Nach 24 h: Eryth. 1 cm. Nach 48 h: Eryth. 1 cm. Oedem. 5. Tag: Reaction geschwunden.	
10	Johann Si. 9 J., einmal geimpft.	1 : 5000	Nach 24 h: Druckschmerz. Nach 48 h: Erythem Infiltrat 2 cm.	Nach 24 h: Erythem 1/4 cm, Spur Oedem. Nach 48 h: kein Eryth.	
11	Julie Ma. 5 J., vor 3 Monaten subcutan mit Erfolg geimpft.	1 : 5000 (1/2 cm)	Nach 24 h: Erythem 1 cm, Infiltrat 1/2 cm. Nach 48 h: Erythem 1 cm, Infiltrat 1 cm. 4. Tag: kein Erythem. 7. Tag: kein Infiltrat.	Nach 24 h: Erythem u. Infiltrat 1 cm. Nach 48 h: kein Eryth. 5. Tag: kein Infiltrat.	
12	Schwester The. 28 J. alt, mit 3/4 Jahren Variola, revaccin., ohn. Erfolg.	1 : 10 000	Nach 24 h: Eryth. 1 cm, Oedem, Schmerz. Nach 48 h: Erythem 1 1/2 cm, Oedem. Nach 72 h: Erythem 3 cm, Infiltrat. 5. Tag: Abnahme der Reaction.	Nach 24 h: Erythem 3/4 cm, Oed., Schmerz. Nach 48 h: Erythem 1 cm, Oedem. Nach 72 h: Erythem 2 cm, Infiltrat. 5. Tag: Abnahme der Reaction.	

Die Versuche lehren vor Allem, dass die Reaction beim Vaccinirten meist noch viele Jahre nach der Impfung eintritt. Nur eine kleine Zahl von Versuchen hatte ein negatives Ergebnis. Bei Menschen, welche mit Erfolg revaccinirt worden sind, scheint die Reaction

Digitized by Google

intensiver zu verlaufen. Bei einzelnen nur einmal geimpften bleibt die Reaction aus, oder ist nur angedeutet. Die Reaction entspricht ganz der Frühreaction, welche v. Pirquet bei cutaner Impfung erzielt hat. Bei subcutaner Injection tritt die lokale Reaction stets schon in den nächsten 24 Stunden auf und nimmt manchmal in den nächsten 2 bis 3 Tagen an Intensität zu. Eine beschleunigte Reaction im Sinne von v. Pirquet und Schick, wie sie bei der Wiederholung von Seruminjectionen und besonders schön bei der cutanen Revaccination gesehen wird, konnte ich bei der subcutanen Vaccineinjection nicht erzeugen.

Die Versuche haben des weiteren gelehrt, dass die Reaction nicht nur mit virulenter, sondern auch mit avirulenter, durch einstündiges Erhitzen auf 70° C abgetödteter, Vaccine zu erzielen ist.

Dies entspricht übrigens in gewisser Richtung der theoretischen Forderung. Auch v. Pirquet hat im Sinne der Entdeckung Sternberg's und der Arbeiten von Beclère, Chambon und Ménard angenommen, dass bei der Frühreaction die Vaccine bei cutaner Einverleibung am Orte der Einverleibung abgetödtet wird.

Ich habe übrigens auch bei einigen bereits Geimpften den Versuch gemacht, mit Vaccine, welche durch Erhitzen auf 70° C avirulent geworden war, mittelst Hautbohrers nach v. Pirquet und cutaner Impfmethode eine specifische Reaction zu erzeugen. Meine diesbezüglichen Versuche sind negativ ausgefallen. Sie sollen jedoch fortgesetzt werden. Vielleicht wird humanisirte Vaccine, welche energischere Reactionen macht, da zum Ziele führen.

Die Versuche lehren auch, dass in Bezug auf die Menge von Virus, welche injicirt werden muss, um Reaction zu erzeugen, zwischen virulenter und avirulenter Vaccine kein Unterschied besteht. Es ist für die Grösse der Reaction zumeist ganz gleichgültig, ob virulente oder avirulente Vaccine injicirt wird.

Die Bedeutung der Menge von Vaccine für die Grösse der Reaktion geht aus den Versuchen schlagend hervor. Bei Injection von 0,1 Vaccine, einmal virulent, einmal avirulent, haben die betreffenden zwei Collegen, eine ganz mächtige Reaction bekommen, welche den grössten Teil der Länge und der Circumferenz des injicirten Vorderarmes einnahmen. Bei stärkeren Verdünnungen der Lymphe, d. h. bei Injection geringerer Mengen nimmt die Intensität der Reaction sehr bedeutend ab; bei 0,001 g Glycerinlymphe nimmt die Reaction nur einen ganz bescheidenen Umfang an.

Dieses Verhalten entspricht auch ganz dem Verhalten bei der cutanen Frühreaction, welche nach v. Pirquet in ihrer Intensität von der Menge des einverleibten Virus abhängig ist.

In Bezug auf die Menge von Vaccine, welche Reaction erzeugt, ist zu bemerken, dass auf eine Injection von 0,001 g Vaccine die meisten Menschen, die einmal geimpft waren, noch deutlich reagiren. Nur bei wenigen Menschen verläuft diese Injection negativ (z. B. Versuch bei Schwester Fra., vor 28 Jahren geimpft, nicht revaccinirt). Die Injection von 0,0002 g (1 : 5000) Vaccine hat ebenfalls noch zumeist Reaction

Digitized by Google

erzeugt, die Injection von 0,0001 g (1 : 10 000) noch in der grösseren Zahl der Fälle. Auf 0,00005 g (1 : 20 000) haben von 7 Injicirten 4 positiv und 3 negativ reagirt. Auf 0,00002 g (1 : 50 000) haben 4 schon vorher wiederholt Injicirte noch positiv reagirt. Dass bei dieser geringen Giftmenge der Erfolg doch stets positiv war, dürfte darauf zurückzuführen sein, dass zufälligerweise nur solche Versuchspersonen herangezogen wurden, welche bei der Verdünnung 1 : 20 000 noch sehr deutlich positiv reagirten; vielleicht hat auch die häufige Wiederholung der Injection an derselben Hautgegend an dem positiven Ausfall einen Antheil. 0,00001 g Vaccine (1 : 100 000) wurde an 2 Erwachsenen einmal mit positivem, einmal mit negativem Erfolge injicirt. Bei 1:200000 (0,000005 g hat der auf die doppelte Vaccinemenge noch positiv Reagirende nicht reagirt.

Ich muss noch erwähnen, dass eine Versuchsperson, welche vor 28 Jahren Variola überstanden hatte und seither ohne Erfolg vaccinirt worden war, auf 0,0001 g Vaccine (1 : 10 000) positiv reagirt hat.

Bei so hochgradigen Verdünnungen der Vaccine war es nothwendig, Controllinjectionen mit sterilisirter physiologischer Kochsalzlösung zu machen. Diese haben meist keine Reaction zur Folge gehabt. Nur wenige Versuchspersonen bekamen auf die Injection der Kochsalzlösung hin leichte Erytheme, einzelne auch Oedeme (traumatische Reaction). Die Mehrzahl der Versuche an solchen Menschen wurde hier nicht herangezogen.

VI.

Sternberg hat gezeigt, dass durch Zusatz von Serum geimpfter Menschen Vaccine ihrer Virulenz beraubt wird und dann Impfpusteln nicht erzeugen kann; Beclère, Chambon und Ménard haben die virulicide Eigenschaft des Serums Geimpfter am Kalbe eingehend studirt und festgestellt, dass diese Fähigkeit des Blutserums oft schon am sechsten Tage, stets am zwölften Tage nach der Hautimpfung und am neunten bis zwölften Tage nach der subcutanen Vaccineinjection nachweisbar ist. Die antivirulente Substanz ist von den genannten Autoren nach der Impfung auch beim Pferde, dem Affen und dem Menschen nachgewiesen.

Es musste von Interesse sein, zu prüfen, ob eine Vaccine, welche durch Zusatz von Serum eines Vaccinirten avirulent wird, noch Reaction erzeugt. Zu diesem Zwecke wurden an drei Collegen folgende Versuchsreihen ausgeführt.

Injection von Vaccine, welche durch Zusatz von Serum Revaccinirter avirulent geworden ist.

1. An Dr. B., vor 5 Jahren mit Erfolg revaccinirt, seither wiederholt subcutan mit Vaccine injicirt, wird eine Venaepunction gemacht.

Vom Serum B werden 8 ccm mit 0,5 Vaccine gemengt und durch 15 Stunden im Eisschranke gehalten.

Am 17. 7. Injection von 1 ccm der Verdünnung 0,1 Vaccine, 1,6 Serum, 10,3 physiologische Kochsalzlösung (Vaccine 1 : 120) an 2 Aerzten: a) Dr. Fi, 26 Jahre alt, nach 24 Stunden Röthung und Infiltrat 4 cm, nach 48 Stunden Reaction geringer; b) Dr. Bau., vor 5 Jahren mit Erfolg revaccinirt, 27 Jahre alt: 4 Stunden nach der Injection Infiltrat 3 mm, 24 Stunden nach der Injection Röthung, Infiltrat 3 cm.

Digitized by Google

2. An Dr. Lehnd, 30 Jahre alt, welcher wiederholt revaccinirt worden ist und sehr oft subcutane Injectionen von Vaccine erhalten hat, wird am 21. 2 eine Venepunction gemacht.

0,1 Vaccine mit 0,4 ccm Serum I. gemengt, wird 24 Stunden stehen gelassen. Am folgenden Tage werden Dr Lehnd. an beiden Vorderarmen 3 subcutane Injectionen gemacht. Es wurden folgende Flüssigkeiten injicirt: a) 0,5 physiologische Kochsalzlösung, b) 0,5 ccm von Vaccine 1:1000, c) 0,5 ccm einer Verdünnung von Vaccine 0,1, eigenes Serum 0,4, physiologische Kochsalzlösung 99,5 (Vaccine 1 : 1000 + Serum). 5 Stunden nach der Injection: bei a) 0, bei b) Erythem und Oedem 1 cm, bei c) Erythem und Oedem $2\frac{1}{2}$ cm; 24 Stunden nach der Injection nur bei c) Erythem und Oedem; 48 Stunden nach der Injection nirgends Oedem; 72 Stunden nach der Injection Urticaria am injicirten Vorderarme.

Ich bin mir bewusst, dass die Versuche unvollständig sind: denn es würde zuerst der Nachweis zu erbringen sein, dass die Vaccine wirklich avirulent geworden ist, diesen Beweis habe ich nicht erbracht. Dann wäre noch der Versuch zu machen, wie sich nicht geimpfte Menschen gegen eine solche Injection verhalten. Immerhin ist es von Interesse zu sehen, dass die Revaccinirten auch auf die Injection einer Vaccine, welcher das Serum eines Revaccinirten (im 2. Versuche das eigene) zugesetzt worden ist, mit Infiltrat und Erythem reagiren.

VII.

Die Beobachtung, dass Menschen, welche einmal und selbst vor längerer Zeit geimpft worden waren, auf die Injection von geringen Mengen avirulenter Lymphe mit localem Oedem und Erythem reagiren, hat mich zur Untersuchung der Frage veranlasst, wie sich Menschen, welche auf eine solche Injection mit sofortiger Reaction antworten, bei der subepidermoidalen Revaccination verhalten. Es wurden 4 Versuche angestellt. In jedem Falle erhielten die Betreffenden eine subcutane Injection von Vaccine, welche durch Erhitzen auf 70° C. avirulent geworden und im Verhältniss von 1 : 200 mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt worden war. 2—4 Tage später wurde die Revaccination mittelst Hautimpfung ausgeführt.

No. 1. Anna Lech., 10 Jahre alt, zeigt Impfnarben.
27. 1. Subcutane Injection.
28. 1. Locales Erythem und Oedem, $1\frac{1}{2}$ cm.
29. 1. Reaction verschwunden. Revaccination mittelst Scarification an alten Stellen.
30. 1. Flache Papeln an den Impfstellen.
31. 1. Papeln roth, stark elevirt.
1. 2. Papeln weiter gewachsen.
2. 2. Hirsekorngrosse Pustelchen, Röthung bis $1\frac{1}{2}$ cm afebril.
3. 2. Röthung $2\frac{1}{2}$ cm.
4. 2. Pusteln im Eintrocknen.
7. 2. Erythem geschwunden.

No. 2. Margarethe Fro., 7 Jahre alt, hat Impfnarben.
26. 1. Subcutane Injection am linken Vorderarm.
27. 1. Röthung und Oedem ca. 3 cm.
28. 1. Reaction geringer. Cubitaldrüse geschwollen und schmerzhaft.

Digitized by Google

29. 1. Reaction gering. Revaccination mittelst Scarification an 4 Stellen.
30. 1. Leicht elevirte geröthete Papeln von Linsengrösse an den Impfstellen.
31. 1. Papeln gewachsen.
2. 2. Hirsekorngrosse Bläschen, Erythem $1^1/_2$ cm.
4. 2. Pusteln im Abtrocknen.
6. 2. Pusteln abgetrochnet.

No. 3. Leopoldine M., 13 Jahre alt. Zeigt Impfnarben.
26. 1. Subcutane Injection am linken Unterarm.
27. 1. Keine Reaction.
28. 1. Locales Erythem 1 cm, geringes Oedem.
29. 1. Reaction geschwunden. Revaccination mittelst Scarification an vier Stellen.
31. 1. Bisher keine Reaction.
1. 2. Linsengrosse Papeln.
2. 2. Hirsekorngrosse Pusteln, Erythem 0,1 cm.
3. 2. Pusteln erbsengross.
5. 2. Pusteln eingetrocknet.
6. 2. Area $1^1/_2$ bis 2 cm breit.
9. 2. Röthung geschwunden.

No. 4. Julius Ho., 9 Jahre alt, hat Impfnarben.
25. 1. Subcutane Injection am linken Unterarm.
26. 1. Erythem 2 cm, geringes Oedem.
27. 1. Erythem 5 cm, scharf begrenztes Infiltrat.
29. 1. Erythem geschwunden. Infiltrat geringer, erbsengross. Revaccination an 4 Stellen mittelst Scarification.
30. 1. Papeln an den Impfstellen.
1. 2. Papeln gewachsen.
2. 2. Hirsekorngrosse Pusteln, Area bis $1^1/_2$ cm.
5. 2. Pusteln eingetrocknet, Area abgeblasst.

Diese Versuche lehren, dass das Auftreten einer localen Reaction nach subcutaner Injection nicht darauf zu beziehen ist, dass der Betreffende gegen eine nachfolgende Haut-Vaccination vollständig immun ist. Es ist möglich, dass in Folge der gelungenen Vaccination mehrere Körper im Organismus entstehen. Einer von ihnen verhindert bei neuerlicher Impfung die Pustelbildung, wirkt virulicid: ein anderer ist es, welcher bei subcutaner Injection beim Geimpften die locale Reaction auslöst. Diese beiden „Antikörper" sind nach einer Vaccination nicht in gleichem Maasse im Blute (oder den Zellen?) vorhanden. Der virulicide Antikörper, welcher die Pustelbildung verhindert, könnte früher ausgeschieden werden als jener, welcher dem Organismus die Fähigkeit zur allergischen Reaction verleiht.

VIII. Diagnostische Verwerthung der Vaccineinjectionen.

Aus den Untersuchungen geht hervor, dass die bei Weitem grosse Mehrzahl der einmal Vaccinirten auf die Injection von Vaccine, sei sie virulent oder avirulent, mit localer Reaction antwortet. Es entspricht dies der allergischen Reaction von Pirquet's. Die Reaction tritt nicht nur dann auf, wenn der Mensch die Vaccinekrankheit überstanden hat, sondern auch während der Krankheit, wie das aus den Versuchen

Digitized by Google

über Successivimpfungen hervorgeht. Es ist deshalb diese Reaction verwerthbar für die Erkennung der Vaccinekrankheit. Aufgabe der bereits begonnenen Versuche wird es dann sein, genau festzustellen, an welchem Tage nach der Vaccine-Einverleibung zum ersten Male die Reaction positiv ausfällt.

Da es gegenwärtig als erwiesen gilt, dass wir in den Kuhpocken nichts Anderes zu sehen haben, als eine durch Thierpassage in ihrer Virulenz herabgesetzte Variola, so muss diese Reaction auch verwerthbar sein, um Variola zu diagnosticiren. Der Variolakranke muss ebenso wie der Vaccinekranke auf die Injection hin ein Erythem und Infiltrat bekommen; fraglich ist nur, an welchem Tage nach der Infection zum ersten Male die Reaction positiv ausfällt. Die Reaction könnte vielleicht nur an dem vorher nicht geimpften Menschen verwerthbar sein. Denn die meisten früher geimpften Menschen reagiren ohnehin auf die Vaccineinjection mit localer Reaction. Ob sie durch quantitative Abstufung nicht auch beim Geimpften sich wird verwerthen lassen, werden Untersuchungen lehren müssen. Ich weise darauf hin, dass ich in einem Falle einen Menschen, welcher vor etwa 28 Jahren Variola überstanden hat, subcutan mit Vaccine 1 : 10 000 verdünnt injicirt habe und die Versuchsperson mit einem recht intensiven Infiltrat darauf reagirt hat.

Ich muss darauf aufmerksam machen, dass schon v. Pirquet empfohlen hat, die Hautimpfung zur Diagnose der Vaccine und der Variola zu verwerthen. Es ist wohl zweifellos, dass sich hierzu die subcutane Injection von avirulenter Vaccine wesentlich besser eignet. Denn die Reaction bei der subcutanen Injection ist viel intensiver, augenfälliger. Dann lässt sich auch die Reaction bei subcutaner Injection steigern, wenn man die Menge des abgetödteten Virus, welche man zur Injection verwendet, steigert. Doch glaube ich, dass man bei Verwendung von avirulenter Vaccine, welche im Verhältniss von 1 : 200 verdünnt wird, und bei Injection von 1 ccm sehr deutliche Reactionen erzielt, welche nicht übersehen werden können. Stärkere Concentrationen sollen nicht angewandt werden, weil sonst auch bei Gesunden locale Reactionen auftreten. Um die Unterscheidung von traumatischen Reactionen wie sie auch bei Wasser- und Kochsalzlösung vorkommen, zu ermöglichen, wird sich eine Controlinjection mit Kochsalzlösung empfehlen.

Auf die Gleichartigkeit der Reaction bei Vaccineinjection mit der Tuberculinreaction will ich hier nur kurz hinweisen.

Es ist zu erwarten, dass es gelingen wird, diese Form der allergischen Reaction auch bei anderen Krankheiten diagnostisch verwerthbar zu machen.

Litteratur.

Béclère, Chambon et Ménard, Annales de l'Institut Pasteur. 1896. p. 1. 1898. p. 837. 1899. p. 81.

O. Casagrandi, Riforma medica. 1903. Ref. Centralbl. f. Bakt. Bd. 34.

M. Chauveau, Bulletin de l'Académie de méd. XXXI. 1865/66. p. 1111 u. Revue mensuelle de méd. et de chir. 1877. p. 240.

Digitized by Google

Calmette et Guerin, Annales Pasteur. 1901. Tome 15. p. 161.
De Waele und Sugg, Centralbl. f. Bakt. XXXIX. No. 1 u. 2.
Fröhlich, Württembergisches med. Corresp.-Blatt. 1867. S. 160.
C. Janson, Centralbl. f. Bact. 1891. X. S. 40.
W. Knoepfelmacher, Wiener medicinische Wochenschr. 1906. No. 45.
R. Kraus und Volk, Wiener klinische Wochenschr. 1906. No. 21. Sitzungsberichte der Kaiserl. Akademie der Wissensch., mathem.-naturwissensch. Klasse. Bd. 116. Abtheil. III. 1907.
Nobl, Wiener klin. Wochenschrift. 1906. No. 32.
v. Pirquet und Schick, Die Serumkrankheit. Wien 1905.
v. Pirquet, Wiener klinische Wochenschrift. 1906. No. 28 u. 47. Münchener med. Wochenschr. 1906. No. 30. Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie. Wien 1907.
Senfft, Berliner klin. Wochenschr. 1872. S. 199.
Sternberg, Centralbl. f. Bakteriologie. XIX. 1896. S. 805.
Tedeschi, Referirt Centralbl. f. Bakt. XXXI. 1902. S. 349.

Digitized by Google

LIV.

Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin.

Untersuchungen über den Diabetes melitus.[1])

Von

Dr. **L. Mohr,**

Privatdocent und Assistent der Klinik.

I. Der Energieverbrauch beim diabetischen Menschen und pankreaslosen Thier.

Die auffallendste Erscheinung, welche sich bei Thieren nach der Entfernung der Bauchspeicheldrüse bemerkbar macht, ist der fortschreitende rasche Verfall der Körperkräfte und der Körpersubstanz. Neben der mächtigen Glykosurie und den mannigfaltigen Ernährungsstörungen und Entzündungsprocessen war es gerade diese Kachexie, welche einen wesentlichen Vergleichspunkt mit den klinischen Formen des menschlichen Diabetes abgab und dazu angethan schien, die Uebertragung der grossen Entdeckung von Mering's und Minkowski's auf den Diabetes des Menschen zu rechtfertigen. Aber auch heute stehen einer solchen Auffassung noch gewisse Schwierigkeiten im Wege, wenngleich man zugeben muss, dass der Kreis der Diabetesfälle, bei welchen man eine Erkrankung des Pankreas findet, immer weiter wird. Immerhin bleiben noch viele übrig, die sich weder aus einer anatomischen noch aus einer functionellen Störung des Pankreas oder seiner scheinbar diesbezüglich specifischen Elemente, der Inseln, erklären lassen.

Auch der Verlauf des menschlichen Diabetes und des Pankreasdiabetes beim Thier zeigt merkliche Verschiedenheiten. Von ganz besonderer Bedeutung ist die Thatsache, dass die Todesursache beim Pankreasdiabetes des Hundes, wenn man von complicirenden Entzündungsprocessen etc. absieht, immer die Kachexie ist, während unter gleichen Voraussetzungen der Diabetes des Menschen im Coma diabeticorum endigt.

Nach zahlreichen eigenen Erfahrungen muss ich den Satz aufrecht erhalten, dass beim pankreaslosen Hund β-Oxybuttersäure und Acetessig-

---

1) Die Untersuchungen sind angestellt mit Mitteln, welche mir vom Kuratorium der Gräfin Bose-Stiftung zur Verfügung gestellt wurden.

Digitized by Google

säure nur ausnahmsweise auftreten, dagegen Aceton sich häufiger nachweisen lässt. Das stimmt auch überein mit den Angaben anderer, z. B. Minkowski, der nur bei einzelnen Thieren β-Oxybuttersäure fand. Es scheint somit, dass die gesammte Stoffwechselstörung, wie sie im Diabetes besteht, beim Menschen grundverschieden ist von derjenigen, welche durch den einfachen Ausfall der Bauchspeicheldrüse beim Thiere entsteht. Die letztere ist eine schwere Glykosurie mit allen Folgeerscheinungen, welche der Ausfall des Zuckers im Ablauf der chemischen Processe macht. Nach unseren klinischen Erfahrungen müssen wir annehmen, dass im Diabetes des Menschen neben der Glykosurie noch andere tiefere Störungen des Stoffwechsels vorhanden sind, oder sich im Laufe der Erkrankung entwickeln, deren Ursache und Wesen wir zur Zeit noch nicht erklären können.

Trotz der grossen Verschiedenheiten, welche zwischen diesen beiden Typen des Diabetes bestehen, hat man mit Recht den experimentellen Pankreasdiabetes dazu benutzt, um Aufschlüsse über den Zuckerstoffwechsel zu bekommen. Auch die allgemeine schwere Ernährungsstörung, welche beiden gemeinsam ist, dürfte voraussichtlich auf vergleichbarer Grundlage beruhen.

Beim menschlichen Diabetes hat man mit Rücksicht auf die grosse Nahrungszufuhr, welche bei den Kranken stattfindet, früher geglaubt, dass der Stoffbedarf im Ganzen erhöht sei. Durch die Untersuchungen von C. von Voit, Leo, Naunyn, Weintraud, von Noorden, und anderen ist diese Annahme als irrig erwiesen. Der Nahrungsbedarf des Zuckerkranken ist, wie man annimmt, nur deshalb gesteigert, weil der Kranke mit dem Zucker ständig werthvolles Nahrungsmaterial im Harn verliert. Maassgebend für die Beurtheilung des 24 stündigen Gesammtumsatzes ist — neben anderen lange durchgeführten Stoffwechselversuchen — allein der 7tägige Respirationsversuch von Pettenkofer u. Voit[1]), ferner ein Versuch von Fr. Lehmann u. W. Ebstein.[2]) Beide ergaben übereinstimmend eine Kohlensäureabgabe von 11,02—11,59 pro Tag und Kilo Körpergewicht und eine Wärmeproduction von 34 Cal. pro Körperkilo. Andere, in ähnlicher Weise angestellte Versuche von Livierato[3]), A. Robin u. M. Binet[4]), Weintraud und Laves[5]) sind aus methodischen Gründen weniger verwerthbar.

Kurz dauernde Versuche nach dem Zuntz-Geppert'schen Verfahren haben für leichte Fälle durchaus normalen Sauerstoffverbrauch, für schwere eine erhöhte Sauerstoffzehrung fast regelmässig ergeben. Leo[6]) hat in zwei schweren Fällen von Diabetes einmal 4,27 ccm Sauerstoff pro Minute und kg gefunden, während bei leichten und mittelschweren Fällen die entsprechenden Zahlen 4,01, 3,87, 2,84, 3,48 ccm

1) Physiol. des Stoffwechsels. S. 328.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1898. S. 101.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 25. S. 161.
4) Arch. genes. 1898. S. 283.
5) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 19.
6) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. Suppl. S. 101.

Digitized by Google

Sauerstoff waren. Bei einem Kranken R. Stüve's[1]) betrug der Sauerstoffverbrauch 4,02 ccm, bei einem zweiten zu einer Zeit, wo der Harn zuckerfrei war, 3,96 ccm, in der Zeit, als Zucker ausgeschieden wurde, 4,13 ccm O_2. Nehring und Schmoll[2]) fanden bei einem „ziemlich schweren" Diabetes 4,48 ccm Sauerstoff pro Minute und kg, bei einem zweiten 3,7 ccm. Noch höhere Werthe fand Magnus-Levy[3]) und zwar bei einem (hochgradig abgemagerten) Kranken 4,67 ccm, bei einem zweiten 5,17 und bei einem dritten 5,88 ccm. Bei 3 leichten Fällen lagen die Werthe bei 2,82, 3,88 und 4,73 ccm. Den niedrigsten Werth (2,82) zeigte ein fettleibiger Diabetiker. Magnus-Levy nimmt nicht an, dass die erhöhte Sauerstoffzehrung des Zuckerkranken dieselbe Bedeutung habe, wie etwa die beim Morbus Basedowii, sondern er meint, dass die höheren Sauerstoffzahlen pro Minute und kg auf dem Missverhältniss zwischen der Abnahme des Körpergewichts und der Oberfläche beruhen: da die Oberfläche bei den abgemagerten Kranken im Gegensatz zu der Abnahme des Körpergewichts sich wenig ändert und nach Rubner die Höhe der Wärmeproduction von der Oberfläche abhängt, hätte der abgemagerte Kranke denselben O_2-Bedarf, der ihm in Zeiten guten Ernährungszustandes zukommen würde. Daher müsste ein 62 kg schwerer abgemagerter Diabetiker nicht jenen Wärmeumsatz besitzen, der einem nicht abgemagerten, 62 kg schweren Gesunden zukommt, sondern jenen, den er früher bei seinem höheren Gewicht besessen hat. Bei einem solchen Vergleich mit einem um 10—20 kg schwereren Gesunden würde die absolute Höhe des Sauerstoffverbrauchs etwa gleich sein. Vergleicht man die durchschnittlich gefundene prozentische Erhöhung der Sauerstoffzehrung beim Diabetiker und beim Basedowkranken, so scheint die Annahme von Magnus-Levy recht plausibel. Es ist aber die Frage, ob sie im einzelnen Fall ausreichend ist, die Aenderung des Gaswechsels zu erklären.

Die Möglichkeit besteht, dass im schweren Diabetes der Gaswechsel aus einem ähnlichen Grunde gesteigert ist, wie beim Basedowkranken. Auch das Pankreas, das für die Pathogenese vieler Fälle von Diabetes von Bedeutung ist, könnte in ähnlicher Weise wie die Schilddrüse Theil an den Regulationen des Stoffwechsels haben. Dieser Annahme würde a priori die Thatsache nicht im Wege stehen, dass der Gesammtumsatz in den klinischen Fällen gewöhnlich nicht erhöht ist; es würde ihr vielleicht sogar die Beobachtung von Naunyn und von Mering nicht ohne weiteres widersprechen, dass manche Diabetiker einen geringeren Kraftbedarf aufweisen. Erstere nicht, weil solche schwerkranken Menschen ihren Kraftaufwand wegen der Muskelschwäche möglichst auf ein Minimum einschränken müssen; die letztere deswegen nicht, weil wir keine Berechtigung haben, alle Fälle von Diabetes auf eine Erkrankung des Pankreas zurückzuführen. Ausserdem ist zu berücksichtigen, dass die Beobachtungen Naunyn's und von Mering's nur Episoden im

1) Arbeiten aus dem städt. Krankenhause Frankfurt a. M. 1896. S. 44.
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 31. S. 59.
3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 83. S. 83, 1905.

Digitized by Google

Krankheitsverlauf beim Diabetes darstellen, die in ähnlicher Weise sich auch bei anderen krankhaften Zuständen, z. B. in der Reconvalescenz von Krankheiten finden. Nach einer solchen Periode mit vermindertem Stoffumsatz steigt die Wärmeproduction meist wieder auf die alte Höhe.

Was den Eiweissstoffwechsel des diabetischen Menschen anbetrifft, so weiss man schon lange, dass er ungewöhnlich hohe Werthe erreichen kann. Das ist selbstverständlich dann der Fall, wenn der Diabetiker mit grossen Fleischmengen genährt wird. Abgesehen davon kann aber die N-Ausscheidung des Diabetikers unter zwei Bedingungen grösser als die eines Gesunden sein. Erstens muss man berücksichtigen, dass der Zuckerkranke durch den Ausfall der Kohlenhydrate, der vorzüglichsten Eiweisssparer, leicht in Unterernährung geräth und dann natürlich Eiweiss vom Körper abgiebt. In der Mehrzahl der Fälle lässt sich zeigen, dass durch eine rationelle Ernährung, welche den Ausfall der Kohlenhydrate deckt, dieser scheinbar abnorme Eiweisszerfall verschwindet und häufig einer N-Retention Platz macht.

Es ist sogar vielfach möglich, durch relativ geringe Eiweiss- und grosse Fettmengen nicht nur den Eiweissbestand des Diabetikers zu erhalten, sondern wie die klinische Beobachtung lehrt, auch zu erhöhen. Indess muss betont werden, dass nicht jede N-Retention beim Diabetiker eine Vermehrung des Eiweissbestandes zu bedeuten braucht. Es könnte sein, dass trotz Retention grosser N-Mengen ein pathologischer Protoplasmazerfall vorhanden ist. Thatsächlich lässt sich in manchen Fällen von Diabetes ein sogenannter toxogener Eiweisszerfall nachweisen. v. Mering[1]) hat solches einige Male in weit vorgerückten Fällen beobachtet und zwar in jenem Stadium, wo reichliche Ausscheidung von β-Oxybuttersäure im Harn stattfindet und das Coma diabeticorum sich vorbereitet. Späteren Untersuchern ist der Nachweis toxogenen Eiweisszerfalls im Coma nicht wieder gelungen [z. B. A. Magnus-Levy[2])]. Andererseits sind einige Beobachtungen bekannt, wo auch ausserhalb des Comas mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit toxogener Eiweisszerfall vorhanden war [E. Wegeli, A. Hesse[3])].

v. Noorden weist ausserdem auf klinische Beobachtungen hin, wo Diabetiker trotz reichlicher Ernährung und enormer N-Retention unaufhaltsam verfallen. Obwohl in diesen und anderen Fällen der Protoplasmazerfall zahlenmässig nicht nachgewiesen ist, muss die Möglichkeit eines solchen zugegeben werden.

Noch schwerer zu überblicken als die Verhältnisse beim Menschen sind die beim pankreaslosen Hund. Hier sind es vor allem zwei Momente, welche den Werth der Nahrung herabdrücken. Zu dem Zuckerverlust im Harn kommt die schlechte Nahrungsresorption im Darm als wichtiger Factor in Frage. Auch gesteigerte Nahrungszufuhr kann unter diesen Umständen sehr schwer die Unterbilanz aufheben, mit der der diabetische

1) Congress f. innere Medicin. 1886. S. 185.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. S. 149.
3) Cit. bei von Noorden, Handbuch der Path. des Stoffwechsels. Bd. II. S. 51.

Digitized by Google

Organismus arbeitet. Dazu kommt, dass auch hier Hinweise vorhanden sind, welche einen toxogenen Eiweisszerfall möglich erscheinen lassen. Minkowski[1]) hat an der Hand seiner Beobachtungen zuerst auf diesen Punkt hingewiesen und auch aus späteren Versuchen anderer Autoren lassen sich Anhaltspunkte dafür gewinnen.

Aus den Erfahrungen über den Stoffwechsel im Fieber [Kraus[2]), Stähelin[3]), Mohr[4])] geht nun aber hervor, dass der sogenannte toxogene Eiweisszerfall sehr oft einhergeht mit erhöhtem Fettumsatz, also mit vermehrter Wärmeproduction überhaupt. Man könnte darin und in der rapiden Abmagerung der pankreaslosen Thiere einen Hinweis erblicken, dass auch die nach Pankreasexstirpation auftretende Ernährungsstörung mit erhöhtem Energieverbrauch einhergeht. Die bisher vorliegenden Untersuchungen über den Energieumsatz im experimentellen Pankreasdiabetes lassen sichere Schlüsse in dieser Richtung nicht zu.

Die Versuche von Kaufmann[5]) und die von Weintraud und Laves[6]) sind nicht ganz verwerthbar. Letztgenannte Autoren arbeiteten mit dem Hoppe-Seyler'schen Respirationsapparat und bestimmten den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduction eines Hundes im normalen Zustande und nach Pankreasexstirpation. Während das Thier im Normalzustande im Mittel aus vier Versuchen 13,35 ccm Sauerstoff verbrauchte und 12,13 Kohlensäure producirte, stieg nach der Entfernung des Pankreas der Sauerstoff auf 13,41 ccm, die Kohlensäure auf 12,24 ccm. Die Versuche dauerten wenige Stunden und waren unter ungünstigen Bedingungen angestellt.

Meine eigenen Untersuchungen waren bereits lange Zeit abgeschlossen, als Falta, Stähelin u. Grote[7]) ähnliche Versuche an zwei Hunden mittheilten, aus denen hervorgeht, dass der gesammte Umsatz beim pankreaslosen Hund ausserordentlich gesteigert ist. Bei dem einen ca. 20 kg schweren Hund betrug die Steigerung der Wärmebildung 32,9 bis 54,4 pCt., beim zweiten ca. 19,5 kg schweren Thier 41,8—88,5 pCt. der normalen. Auch der Eiweissumsatz war bedeutend, bis zu 500 pCt. erhöht. Wie die Autoren selbst hervorheben, ist die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass diese enorme Steigerung des Umsatzes zum Theil auf Fieberwirkung beruht.

Auch beim phlorizinvergifteten Hunde ist eine beträchtliche Steigerung der Wärmebildung beobachtet worden. Rubner[8]) sah bei einem ca. 6,5 kg schweren Hunde die Gesammtwärmebildung um ca. 32 Cal. pro Tag ansteigen. Doch ist zu bemerken, dass diese Steigerung der specifisch-dynamischen Wirkung der nach Phlorizinvergiftung vermehrten N-Zer-

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31. S. 98.
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 18. S. 160.
3) Arch. f. Hygiene. Bd. 49. S. 77.
4) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52. S. 351.
5) C. R. soc. biol. 1896. Mars.
6) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 19. S. 629.
7) Hofmeister's Beiträge. Bd. 10. S. 199.
8) Der Energieverbrauch bei der Ernährung. 1902. S. 370.

Digitized by Google

setzung zuzuschreiben ist. Graham Lusk[1]) hat in analogen Versuchen jede Steigerung der Wärmebildung vermisst, was, wie Rubner bemerkt, darauf zurückzuführen ist, dass die Versuche von Lusk bei anderen Regulationsbedingungen (chemische Wärmeregulation) angestellt sind.

Die im Folgenden mitgetheilten Versuche sind in der Zeit vom Juli 1905 bis März 1906 angestellt worden und betreffen die Feststellung des Energieumsatzes von drei Hunden im Hunger und bei Ernährung mit Fleisch und Fett, im normalen Zustand und nach Pankreasexstirpation. Die Versuche erstrecken sich auf verschiedene Perioden des Tages, so dass sie auch einen Einblick in den Ablauf der Zersetzungen ermöglichen. Sie sind ferner bei verschiedener Lufttemperatur angestellt, so dass die Wirkung der chemischen und physikalischen Wärmeregulation erkennbar ist.

Die Versuche sind in dem von Zuntz nach dem Princip von Regnault-Reiset construirten Respirationsapparate angestellt, der in sehr exacter Weise den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduction zu bestimmen gestattet. Bezüglich der genauen Beschreibung des Apparates verweise ich auf die Arbeit von C. Oppenheimer[2]). Hier findet sich auch die genaue Angabe der analytischen Methoden zur Bestimmung des Sauerstoffs und der Kohlensäure. Bemerken möchte ich an dieser Stelle, dass die CO_2-Werthe im Durchschnitt um etwa 5 pCt. zu hoch sind. Vergleichende Untersuchungen, in denen die CO_2 durch Auspumpen in der Gaspumpe bestimmt wurde, ergaben stets um 4—6 pCt. niedrigere Werthe. Dasselbe war der Fall, wenn man eine abgewogene Menge Soda der Versuchslauge zusetzte und sie mittelst der von uns angewandten Titration und durch Auspumpen bestimmte[3]). (Vergl. hierzu Schreuer, Pflügers Archiv, Bd. 110. S. 227.)

Ausser diesen Versuchen werde ich noch über Versuche am Zuntz-Geppert'schen Respirationsapparat berichten, welche zur Controlle der mit ersterer Methode erhaltenen Werthe für den hungernden Hund dienen sollten und ferner noch über Gaswechselversuche beim diabetischen Menschen im nüchternen Zustand und nach Nahrungsaufnahme.

Während der Versuchszeit wurde im Harn N regelmässig, in einzelnen Versuchen auch der Kohlenstoff und der calorische Werth des Harns bestimmt. Um sichere Vergleichswerthe für den N-Umsatz des pankreaslosen Hundes zu erhalten, wurde während einiger Normaltage der N-Gehalt des Hungerharns ermittelt. Als Versuchsthiere wurden drei weibliche Hunde verwendet, die vor und nach jedem Versuch katheterisirt wurden. Die Hunde sind von mir operirt. Ich bin dabei in der Weise vorgegangen, dass ich, wie Minkowski bereits angiebt, die Arteria und Vena pancreatica erhielt, während vom Darm und zu beiden Seiten der Gefässe das Pankreas stumpf losgelöst wurde. Bemerkt sei noch,

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 42. S. 31.

2) Biochem. Zeitschr. Bd. 4. S. 328.

3) Bei den folgenden Berechnungen der Versuche habe ich den korrigirten Kohlensäurewerth in Ansatz gebracht, während bei der Angabe der im Versuche gefundenen Zahlen der unkorrigirte Werth stehen geblieben ist.

Digitized by Google

dass die Temperatur der operirten Thiere stets bei den Versuchen gemessen wurde und dass Fiebertemperatur während der Versuchszeit in keinem Falle constatirt wurde.

Ich gehe nun zur Besprechung zunächst der Hungerversuche über.

Hungerversuche.

Versuch I. 30. 6. 05. Normaler Hund, 10,2 kg schwer, dritter Hungertag. Dauer 21 Stunden, Temperatur der Wanne 24°. Der Verbrauch an Sauerstoff und die Production von Kohlensäure gestalten sich folgendermassen:

Total Verbr.	Total Product.	pr. Min. und kg			
Liter		ccm		R.-Q.	N
O_2	CO_2	O_2	CO_2		
113,3	85,28	8,82	6,64	0,754 (corr. 0,716)	3,10

In 24 Stunden ergiebt sich somit: Sauerstoffverbrauch 129,49 Lit. Kohlensäureproduction: 97,46 Lit. Stickstoff im Harn: 3,54.

Der Gesammtumsatz des Thieres berechnet sich wie folgt: Da 1 g Stickstoff im Harn 6,064 Lit. Sauerstoff bedarf und 4,809 Lit. Kohlensäure liefert (s. Zuntz u. Schumburg, Physiologie des Marsches S. 173), ferner 1 g Stickstoff 26,51 Cal. liefert, so hat das Thier während der Versuchszeit mit Eiweiss umgesetzt: 18,8 Lit. Sauerstoff und 14,91 Lit. Kohlensäure und 82 Calorien.

Zur Berechnung des Umsatzes an Kohlehydraten und Fett bedienen wir uns der von Zuntz u. Schumburg (l. c. S. 260) angegebenen Berechnung. Sie geht davon aus, dass bei der Verbrennung von Kohlehydraten statt Fett der respiratorische Quotient steigt und damit die auf ein Liter Sauerstoff entfallende Verbrennungswärme mit dem wachsenden Antheil, den die Kohlehydrate am Umsatz haben, proportional ansteigt. Für je 0,001, um welches der respiratorische Quotient die Zahl 0,707 übersteigt, wächst die Wärmemenge, welche dem Verbrauch von 1 Lit. Sauerstoff entspricht, um 0,00123 Calorien. Diese Zahl ergiebt sich bei Anstellung folgender Rechnung. 1 Lit. Sauerstoff liefert bei der Verbrennung von

1 g Stärke	5,047 Cal.	R.-Q. 1,00
1 g Fett	4,686 „	„ 0,707
Differenz	0,361 Cal.	R.-Q. 0,293

Werden alle drei Nährstoffe im Stoffwechsel umgesetzt, dann findet man den calorischen Werth des Sauerstoffs bei der Verbrennung der stickstofffreien Substanzen, indem man Sauerstoff und Kohlensäure, welche auf das Eiweiss entfallen, vom Gesammtverbrauch abzieht und den respiratorischen Quotienten des bleibenden Restes bestimmt. Nach der oben angegebenen Rechnung wächst der calorische Werth des Sauerstoffs bei der Verbrennung eines Gemisches von Kohlehydraten und Fett für je Eintausendstel, um das der respiratorische Quotient über 0,707 liegt, um 0,00123 Cal. über den calorischen Werth des Sauerstoffs bei der Fettverbrennung. Demnach berechnet sich in unserem Fall der Umsatz folgendermaassen:

Digitized by Google

Gesammt-O_2	113,30	Gesammt-CO_2	81,02	(corrig. Werth)
Für Eiweiss-O_2	18,8		14,91	
Bleiben Sauerstoff	94,5	CO_2	66,11	R.-Q. 0,700

Bei einem Quotienten von 0,700 hat 1 Lit. Sauerstoff den Werth von 4,686 Cal., also Calorien aus Fett 443. In 24 Stunden sind insgesammt 589 Cal. umgesetzt worden, pro kg Körpergewicht ca. 58 Cal. Das Eiweiss ist mit 16 pCt. am Umsatz betheiligt.

Versuch II. Nachdem am 1. 7. 05 das Pankreas entfernt worden war, wurde am 7. 7. ein 19 stündiger Versuch gleichfalls im Hungerzustande ausgeführt. Die Temperatur im Kasten betrug 24,2°. Das Körpergewicht des Thieres ist auf 8,05 kg gesunken. Der Harn ist zuckerfrei.

Total Verbr.	Total Product.	pr. Min. u. kg		
Liter		ccm		
O_2	CO_2	O_2	CO_2	R.-Q.
93,38	72,13	10,18	7,86	0,772 (corrig. 0,734).

In 24 Stunden würden 118 Lit. Sauerstoff verbraucht und 91,11 Lit. Kohlensäure gebildet worden sein. Der N-Umsatz während der Versuchszeit betrug 3,25 g, in 24 Stunden also 4,1 g. Nach der oben ausgeführten Berechnung verbleiben nach Abzug des auf Eiweiss entfallenden Sauerstoffs und der Kohlensäure 93,14 Lit. Sauerstoff und 66,83 Lit. Kohlensäure für die stickstofffreien Substanzen. Der respiratorische Quotient beträgt 0,717 und hat einen calorischen Werth von 4,698 Calorien. Es entfallen also auf Eiweiss 109 Cal., auf Fett (plus Kohlehydrate?) 438 Cal., demnach beträgt die Wärmeproduction in 24 Stunden 547 Cal., pro kg ca. 68 Cal. Das Eiweiss ist mit ca. 19 pCt. am gesammten Umsatz betheiligt. Zu bemerken ist für diesen Versuch, dass Zucker nicht ausgeschieden wurde und dass nach dem Verhalten des respiratorischen Quotienten für den stickstofffreien Rest vielleicht Kohlehydrat mitverbrannt worden ist.

Versuch III. Dasselbe Thier wie im vorigen Versuch wurde am 12.7. während 23 Stunden im Respirationsapparat gehalten. Das Gewicht war auf 7,5 kg gesunken, die Temperatur im Kasten 23°. Die Zuckerausscheidung betrug 8,82 g. Der Stickstoffgehalt des Harns 4,01 g.

Total Verbr.	Total Product.	pr. Min. und kg ccm		R.-Q.
107,44	71,98	10,38	6,95	0,663 (corrig. 0,63).

In 24 Stunden sind 112,11 Lit. Sauerstoff verbraucht und 75,11 Lit. Kohlensäure producirt worden. Die Stickstoffausscheidung betrug 4,18. Da in diesem Versuch 8,82 g Zucker ausgeschieden wurden, so erfährt die Berechnung eine Aenderung gegenüber der vorhergehenden.

Mit 4,18 N würden durch die Respiration ausgeschieden bei normalem Stoffwechsel =	10,701 g C	1,13 g H	1,973 g O_2
In 8,82 Zucker =	3,53 g „	0,59 g „	4,704 g O
Rest:	7,171 g C	0,54 g H	— 2,731 g O_2

Digitized by Google

7,13 g C brauchen 19,01 g O_2. 0,54 g H brauchen 4,32 g O_2. Da ausserdem noch 2,731 g O_2 eingeathmet werden müssen, so entfallen auf Eiweiss 26,06 g Sauerstoff. Diese bilden 26,14 g Kohlensäure. Es verbleiben somit für Fett 112,11 Lit. Sauerstoff — 18,22 Lit. Sauerstoff = 93,89 Lit. Sauerstoff und 71,36 Lit. CO_2 — 13,30 Lit. Kohlensäure = 58,06 Lit. Kohlensäure. Der respiratorische Quotient beträgt 0,618.

Es ändert sich an dieser Rechnung nichts Wesentliches, wenn man annimmt, dass die Zuckerbildung ein Hydratirungsprocess sei. Das ergiebt sich aus folgender Berechnung:

Während des Versuchs sind aus Eiweiss gebildet worden:

	10,66 g C	1,13 g H	1,97 g O
Im Zucker sind	3,53 g „	—	—
Es verbleiben	7,13 g C	1,13 g H	1,97 g O

Von 1,13 g H müssen 0,25 g H in Abzug gebracht werden, welche sich mit dem vorhandenen Sauerstoff zu Wasser verbinden. Es verbleiben somit für die Oxydation 0,88 g H. Diese brauchen 7,04 g Sauerstoff. Da 7,13 g Kohlenstoff 19,01 g Sauerstoff brauchen, müssen aufgenommen werden 26,05 g Sauerstoff. Es werden gebildet 26,14 g Kohlensäure. Es verbleiben somit für Fett 93,89 Lit. Sauerstoff und 58,05 Lit. Kohlensäure, der respiratorische Quotient ist gleich 0,618.

Dieser niedere respiratorische Quotient legt nun die Frage nahe, ob nicht neben Zucker auch andere unvollkommen oxydirte Substanzen ausgeschieden worden sind. Da das Thier weder Acetessigsäure, noch β-Oxybuttersäure ausgeschieden hat, dagegen die Kastenluft sehr stark nach Aceton roch, so könnte der niedere respiratorische Quotient durch die Ausscheidung des Acetons beeinflusst sein. Nimmt man an, dass 2 g Aceton von dem Thier ausgeschieden worden sind, eine sicher hochgegriffene Zahl, so lässt sich folgende Rechnung anstellen: Nach Abzug des auf den Zucker entfallenden C, H und O bleiben für Eiweiss

	7,13 C	0,54 H	2,731 g O
In Aceton	0,62 „	0,10 „	0,55 g „
Rest	6,51 C	0,44 H	— 3,28 g O

Diese brauchen 16,89 Lit. Sauerstoff und bilden 12,14 Lit. Kohlensäure. Es verbleiben also für Fett 95,22 Sauerstoff und 59,22 Lit. Kohlensäure. Der respiratorische Quotient beträgt 0,621, ändert sich also ganz unwesentlich. Da der Versuch glatt verlaufen ist und wir keinen Grund haben, den niedrigen respiratorischen Quotienten aus analytischen Gründen als zweifelhaft anzunehmen, so bleibt nur noch die Möglichkeit, dass das restirende Fett nicht vollkommen oxydirt worden ist und dass sauerstoffreiche Körper abgefallen sind. In Betracht kommt unter Anderem die Bildung von Zucker aus Fett. Darauf könnte hinweisen der im Ganzen erniedrigte, unter der Fettverbrennung liegende respiratorische Quotient von 0,636. (Näheres s. Abschnitt III S. 929.) Bemerkt sei übrigens, dass auch unter der Annahme, der während des

Digitized by Google

Versuchs ausgeschiedene Zucker sei überhaupt nur aus Fett gebildet, das Resultat sich nicht wesentlich ändert.

Die Wärmeproduction in diesem Versuche berechnet sich wie folgt: Unter der Annahme, dass Fett vollkommen oxydirt wäre, würden aus Fett 440 Cal., aus Eiweiss 111 Cal. gebildet worden sein. Da aber 8,82 g Zucker mit 3,762 Cal. pro Gramm ausgeschieden worden sind, so verbleiben aus Eiweiss 78 Cal., im Ganzen sind somit 518 Cal., pro kg 69 Cal. umgesetzt worden.

Versuch IV. Normalversuch am 1. 8. 05 bei einem Gewicht von 9 kg. Dauer 9 Stunden, Temperatur 19,6°. Der Hund, seit 3 Tagen im Hungerzustande, liegt während des Versuches ruhig am Boden. Die Stickstoffausscheidung beträgt 1,19 g, kein Zucker.

Total Verbr.	Total Product.	pr. Min. und kg			
Liter		ccm		R.-Q.	
O_2	CO_2	O_2	CO_2		
43,02	34,0	8,811	6,964	0,790	(corrig. Werth 0,751)

In 24 Stunden sind sonach umgesetzt 114,72 Lit. Sauerstoff, 90,67 Lit. Kohlensäure. Auf Stickstoff entfallen 19,23 Lit. Sauerstoff und 15,25 Lit. Kohlensäure. Es verbleiben somit für Fett und Kohlehydrate 95,49 Lit. Sauerstoff, 70,89 Lit. Kohlensäure. Der R.-Q. beträgt 0,742, der calorische Werth des Sauerstoffs bei der Verbrennung von Fett und Kohlehydraten demnach 4,729. Es sind also aus stickstofffreiem Material 451 Cal. und aus Eiweiss 84 Cal., im Ganzen 535 Cal. in 24 Stunden gebildet worden, pro kg Körpergewicht 59 Cal.

Versuch V. Nachdem am 5.8.05 die Bauchspeicheldrüse entfernt war, wird bei demselben Hund am 19. 8 ein achtstündiger Versuch im Hungerzustande angestellt. Die Temperatur beträgt 19°. Das Gewicht betrug 5,7 kg. Der Hund war während der Versuchszeit — 8 Stunden — vollkommen ruhig. Die Stickstoffausscheidung betrug 2,19 g, die Zuckerausscheidung 7,66 g. Es wurden verbraucht an Sauerstoff und an Kohlensäure gebildet:

Total Verbr.	Total Product.	pr. Min. und kg			
Liter		ccm		R.-Q.	
O_2	CO_2	O_2	CO_2		
26,57	18,63	9,711	6,815	0,701	(corrig. Werth 0,666)

Die Rechnung gestaltet sich folgendermaassen:

Mit 2,19 g Stickstoff würden unter normalen Bedingungen ausgeschieden	5,584 C	0,513 H	1,033 O
In 7,66 g Zucker	3,064 „	0,511 „	4,025 „
Rest	2,52 C	0,002 H	— 2,992 O

Demnach müssen inspirirt werden im Ganzen 9,73 g O und es wird daraus 9,24 g Kohlensäure gebildet. Zur Oxydation von Fett bleiben: 19,77 Lit. Sauerstoff und es werden gebildet 13,00 Lit. Kohlensäure. Der respiratorische Quotient beträgt 0,657. Die Wärmeproduction berechnet sich unter der Annahme, dass 1 g Stickstoff 26,51 Cal. bildet,

Digitized by Google

auf 58 Cal., davon sind in Abzug zu bringen 7,66 × 3,762 Cal. aus Zucker, verbleiben somit 29 Cal. aus Eiweiss und 93 Cal. aus Fett. Die Gesammtwärmeproduction in 24 Stunden beträgt somit 366 Cal., pro kg Körpergewicht 64 Cal.

Versuch VI. 8. 1. 06. Der 8,85 kg schwere normale Hund wird während der Dauer von 24 Std. bei einer Temperatur von 19° im Respirationsversuch gehalten. Der Hund ist während des ganzen Versuches vollkommen ruhig. Stickstoff im Harn 1,89 g. Die Werthe für Sauerstoff und Kohlensäure sind:

Total		pr. Min. und kg		
Verbr.	Product.			
Liter		ccm		R.-Q.
O_2	CO_2	O_2	CO_2	
122,0	88,04	9,57	6,67	0,721 (corrig. Werth 0,685)

Nach der oben ausgeführten Berechnung ergiebt sich nach Abzug des zur Oxydation des Eiweisses nothwendigen Sauerstoffes ein respiratorischer Quotient von 0,674, der calorische Werth des Sauerstoffes beträgt demnach 4,686; die daraus sich berechnende Wärmemenge aus stickstofffreiem Material beträgt somit 518 Cal., aus Eiweiss sind gebildet worden 50 Cal., Gesammtwärmeproduction demnach 568 Cal., pro kg ca. 64 Cal.

Versuch VII. Nachdem am 11. 1. 06 die Bauchspeicheldrüse entfernt war, wurde am 18. 1. ein Respirationsversuch von 19½ stünd. Dauer angestellt. Das Gewicht des Hundes betrug 7,3 kg, die Temperatur im Kasten 19°. Während des Versuches liegt das Thier absolut ruhig am Boden des Käfigs. Im Harn der Versuchszeit 3,42 g Stickstoff, kein Zucker. Die Werthe für Sauerstoff und Kohlensäure sind:

Total		pr. Min. und kg		
Verbr.	Product.			
Liter		ccm		R.-Q.
O_2	CO_2	O_2	CO_2	
96,41	73,15	11,18	8,54	0,758 (corrig. Werth 0,721)

Der in 24 Stunden eingeatmete O_2 beträgt 118,66 Lit., an CO_2 wurden gebildet 85,53 Lit. Die in 24 Stunden umgesetzten 4,20 N brauchen 25,53 Lit. O_2 und bilden 20,24 Lit. CO_2. Es verbleiben somit für fettfreie Substanzen 93,13 Lit. O_2 und 65,29 Lit. CO_2. Der R.-Q. beträgt 0,701. Der calorische Werth des O_2 ist somit 4,686 Cal. Aus Eiweiss berechnen sich 111 Cal., aus N-freiem Material 436 Cal. In Summa 547 Cal., pro kg ca. 75 Cal.

Besprechung der Versuche.

a) Der Eiweissumsatz.

Berechnet man die auf 1 kg Körpergewicht entfallende Stickstoffmenge, welche in 24 Stunden im Harn während der Hungerversuche ausgeschieden wurde, so constatirt man ohne weiteres bei den pankreaslosen Thieren eine beträchtliche Steigerung des Eiweisszerfalls. Bei Hund 1 beträgt der Normalwerth im Durchschnitt von 4 Tagen 0,275 g Stickstoff, nach der Pankreasexstirpation steigt die Stickstoffausscheidung für

Digitized by Google

die Einheit des Körpergewichtes auf 0,509, 0,557 und 0,65 an, im Mittel auf 0,572 g. Es ist also eine im Durchschnitt ca. 108 pCt. betragende Erhöhung des Eiweissumsatzes vorhanden. Bei Hund 2 ist unter normalen Verhältnissen die Stickstoffausscheidung 0,32 pro kg, nach Pankreasexstirpation steigt sie ebenfalls sehr bedeutend, bis auf 1,15 g an. Die Steigerung während des Respirationsversuches beträgt ca. 259 pCt. Ein ähnliches Verhalten finden wir bei dem dritten Versuchsthier. Während die Eiweisszersetzung im Hunger im Normalzustand pro kg 0,252 g N im Mittel beträgt, steigt sie auf 0,57 nach der Pankreasexstirpation, also auch hier eine Steigerung um mehr als 100 pCt.

In folgender Tabelle habe ich die Einzelbeobachtungen zusammengestellt. Ich bemerke hierzu, dass die gefundenen N-Werthe von vorausgegangener Nahrung nicht beeinflusst sind; den Tagen, an welchen die Werthe gewonnen sind, sind immer mindestens zwei Hungertage vorausgegangen.

Hund 1: normal bei einem Gewicht von	11 kg	2,5 g N	= 0,23	pro kg
„ „ „ „	11 kg	2,7 g N	= 0,25	„ „
„ „ „ „	10,5 kg	2,9 g N	= 0,28	„ „
„ „ „ „	10,2 kg	3,54 g N	= 0,34	„ „
6. Tag nach der Pankreasexstirpation	8,05 kg	4,1 g N	= 0,509	„ „
11. „ „ „ „	7,5 kg	4,18 g N	= 0,557	„ „
13. „ „ „ „	7,1 kg	4,6 g N	= 0,65	„ „
Hund 2: normal bei einem Gewicht von	9,5 kg	2,75 g N	= 0,29	pro kg
„ „ „ „	9,3 kg	2,97 g N	= 0,33	„ „
„ „ „ „	9,0 kg	3,17 g N	= 0,35	„ „
4. Tag nach der Pankreasexstirpation	8,5 kg	5,35 g N	= 0,63	„ „
5. „ „ „ „	8,0 kg	5,20 g N	= 0,65	„ „
10. „ „ „ „	7,8 kg	6,19 g N	= 0,82	„ „
14. „ „ „ „	5,7 kg	6,57 g N	= 1,15	„ „
15. „ „ „ „	5,6 kg	6,17 g N	= 1,10	„ „
Hund 3: normal bei einem Gewicht von	9 kg	2,40 g N	= 0,27	pro kg
„ „ „ „	8,85 kg	1,89 g N	= 0,21	„ „
6. Tag nach der Pankreasexstirpation	7,5 kg	4,27 g N	= 0,57	„ „
7. „ „ „ „	7,3 kg	4,20 g N	= 0,57	„ „

Es ist also gar kein Zweifel, dass die Steigerung des Eiweissumsatzes nach der Pankreasexstirpation eine gesetzmässige Erscheinung ist. Es stimmt diese Thatsache überein mit älteren eigenen Beobachtungen[1]), sowie mit denen anderer Autoren, z. B. Minkowski[2]) u. A. Die Frage ist jedoch, ob diese Erhöhung in directer Beziehung zu einer Function der Bauchspeicheldrüse zu setzen ist oder ob nicht andere Ursachen dafür verantwortlich zu machen sind. In Betracht zu ziehen ist erstens, dass bei den operirten Thieren der Fettbestand sehr rasch abnimmt und in Folge dessen, wie auch beim normalen Thier, die Eiweisszersetzung bei geringem Fettbestand stärker in Anspruch ge-

1) Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Therapie. Bd. II. S. 465.
2) Arch. f. exp. Path. Bd. 31. S. 98.

Digitized by Google

nommen wird, als bei hohem. In den späteren Versuchsreihen muss man zweifellos diesen Umstand berücksichtigen; dass er jedoch nicht ausschliesslich dafür in Betracht kommt, geht daraus hervor, dass die Thiere auch bei noch relativ hohem Fettbestand das Symptom der vermehrten Eiweisseinschmelzung zeigten. So ist bei Hund 2 am 4. und 5. Tage nach der Operation bereits die N-Ausscheidung auf das Doppelte gestiegen. Weiter wäre der Umstand zu berücksichtigen, dass bei Mangel an Kohlehydraten im Organismus ebenfalls die Eiweisszersetzung steigt (Landergreen. Skand. Arch. Bd. 14). Da auch in zwei unserer Beobachtungen, ohne dass Zucker zu Verlust ging, eine vermehrte Stickstoffabgabe zu constatiren ist, so darf man wohl annehmen, dass in der That der Ausfall der Bauchspeicheldrüse den Eiweissstoffwechsel direct beeinträchtigt.

In unseren Versuchen sind nun die Steigerungen des Eiweissumsatzes bedeutend geringer, als bei Falta, Stähelin und Grote[1]. Diese fanden eine Erhöhung der Eiweisszersetzung um 300—500 pCt. des normalen Hungerumsatzes bei ihren pankreaslosen Thieren. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass in diesen Versuchen die Fieberbewegungen Schuld an diesem hohen Umsatz sind. Wie bereits oben erwähnt wurde, sind bei meinen Versuchsthieren während der Respirationsversuche Fieber oder septische Erscheinungen nicht vorhanden gewesen.

b) Der Gesammtstoffwechsel.

Betrachtet man die Sauerstoffwerthe für den gesunden und kranken Hund, so lässt sich ohne Weiteres constatiren, dass nach Pankreasexstirpation der Hungerwerth für den Sauerstoff durchgehends erhöht ist.

Hund 1 hat normal 8,81 ccm Sauerstoff,
pankreaslos 10,18 und 10,38 ccm, im Mittel 10,28.
Hund 2 normal 8,81 ccm Sauerstoff,
pankreaslos 9,71 ccm.
Hund 3 normal 9,57 ccm Sauerstoff,
pankreaslos 11,18 ccm.

Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs beträgt also 17 bzw. 10 bzw. 18 pCt. der Norm. Man könnte bei den langdauernden Versuchen gegen die Berechtigung, diese Erhöhung als den Ausdruck einer Steigerung des Hungerwerthes zu betrachten geltend machen, dass die Thiere sich während der langen Versuche im Kasten bewegt hätten. Es ist ja sicher, dass die grössere Bewegungsfreiheit der Thiere sich in einer höheren Einstellung des Werthes für die Sauerstoffzehrung auch für den normalen Hund bemerkbar macht, wie uns der Vergleich der in folgender Tabelle niedergelegten Werthe aus kurzdauernden Versuchen zeigt. Aber auch hier zeigt sich deutlich, dass der pankreaslose, ruhende Hund pro Kilo und Minute mehr O_2 braucht als im gesunden Zustand. Die Zahlen der folgenden Tabelle stammen von einem Hund, den ich tracheotomirt und mittelst der Zuntz-Geppert'schen Methode untersucht habe.

1) Hofmeister's Beiträge. Bd. 10. S. 199.

Digitized by Google

Tabelle.

Hund 9,5 kg schwer. Hungert beim ersten Versuch seit 30 Stunden; die folgenden Versuche sind 18—20 Stunden nach Fütterung mit gemischtem Futter angestellt.

No.	ccm O pro Minute	normales ccm CO_2 pro Minute	ccm O pro Minute und Kilo	ccm CO_2 pro Minute und Kilo	R. Q.	Körpergewicht
1.	70,49	49,59	7,42	5,22	0,704	9,5
2.	67,45	48,54	7,10	5,11	0,720	9,5
3.	68,04	47,88	7,56	5,32	0,705	9,0
			Nach Pankreasexstirpation:			
4.	83,54	65,12	9,77	7,62	0,779	8,55
5.	75,79	52,48	9,30	6,44	0,693	8,15
6.	74,96	51,76	9,37	6,47	0,691	8,00
7.	68,25	48,98	8,75	6,28	0,730	7,8
8.	66,15	48,00	8,82	6,40	0,726	7,5

Die Normalwerthe betrugen im Mittel von 3 Versuchen 7,36 ccm Sauerstoff und 5,22 ccm Kohlensäure. R.Q. = 0,709. Nach der Pankreasexstirpation fand ich im Mittel von 5 Versuchen 9,20 ccm Sauerstoff und 6,64 ccm Kohlensäure pro Min. und kg. R. Q. = 0,724. Die absoluten Werthe sind niedriger als bei den Kastenversuchen, eine Erscheinung, die sich auch bei den Versuchen Schreuer's[1]) findet, der ebenfalls vergleichende Bestimmungen in langen (Kasten-) und kurzdauernden Versuchen am Zuntz-Geppert'schen Apparate machte. Von Bedeutung ist aber, dass beim ruhenden kranken Hunde die Sauerstoffzehrung höher ist als im Normalzustand; sie beträgt 25 pCt. der Normalen.

Auch bei der Berechnung auf die Oberfläche zeigt sich diese Steigerung. Ich führe den Vergleich für den ersten Normal- und den letzten Versuch nach Pankreasexstirpation durch. Die Erhöhung ist hier allerdings nicht so gross als bei der Berechnung auf die Einheit des Körpergewichts. Der Werth O_2 Oberfläche steigt von 15,72 auf 17,26, beträgt also 10 pCt.

Es geht aus diesen Zahlen hervor, dass in der That die Sauerstoffzehrung bei diesen Thieren erhöht ist. Auch die gesammte Wärmeproduction ist grösser. Hund 1, der im Normalversuch pro kg Körpergewicht circa 58 Cal. umsetzte, verbrauchte nach Pankreasexstirpation im Mittel der 2 Versuche 68 Cal. pro kg, was eine Steigerung der Wärmeproduction um ca. 14 pCt. ausmacht. Hund 2 hat in der Norm pro kg Körpergewicht 59 Cal. umgesetzt. Nach der Pankreasexstirpation steigt der Umsatz pro kg auf 64 = ca. 7 pCt. der Norm. Stärker ausgeprägt ist die Steigerung bei Hund 3. Hier ist gegenüber den im Normalzustand producirten 64 Cal. nach Pankreasexstirpation die Calorienproduction pro kg auf 75 gestiegen. Also auch hier eine Steigerung um ungefähr 17 pCt.

Es erhebt sich zunächst die Frage, ob dieser vermehrte Wärmeumsatz sich erklären lässt aus der specifisch dynamischen Steigerung,

1) Pflüger's Arch. Bd. 110. S. 227.

Digitized by Google

welche das Eiweiss hervorruft. Wie bekannt, nimmt Rubner auf Grund seiner Versuche an, dass innerhalb der Grenzen der physikalischen Wärmeregulation ca. 31 pCt. der aus Eiweiss gebildeten Wärme energetisch nicht verwendet werden. Nur 69 pCt. sollen zur isodynamen Vertretung von Fett dienen.

Berechnet man die specifisch dynamische Steigerung, die sich aus dem vermehrten Eiweissumsatz herleitet, so ergiebt sich Folgendes:

Hund 1 hat pankreaslos pro kg 0,169 g Stickstoff mehr zersetzt, als normal. Die daraus sich herleitende Wärmemenge beträgt 4,48 Cal., die specifisch dynamische Steigerung demnach $4,48 \times 0,31 = 1,39$ Cal., in Wirklichkeit aber hat der Hund mehr gebildet, 10,0 Cal. Im dritten Versuch beträgt die Mehrzersetzung von Eiweiss 0,21 g pro kg, der Zuwachs an Wärme 5,56, die specifisch dynamische Steigerung 1,72, der wirkliche Wärmezuwachs 11.

Bei Hund 2 beträgt die Mehrzersetzung an Stickstoff pro kg 0,83, die daraus entstehende Wärmemenge 22,0 Cal., die specifisch dynamische Steigerung 6,82 Cal., in Wirklichkeit sind ungefähr ebenso viel gebildet worden.

Hund 3 hat im normalen Zustand pro kg 0,21 g N und nach der Pankreasexstirpation 0,57 g N pro kg umgesetzt. Daraus leitet sich eine Mehrbildung von Wärme = 9,54 Cal. her. Die specifisch-dynamische Steigerung beträgt 2,95 Cal. In Wirklichkeit sind pro kg 11 Cal. mehr gebildet worden.

Ich habe bei der Durchführung dieser Berechnung den Werth für die specifisch-dynamische Wirkung des Eiweisses eingesetzt, welche Rubner bei 33° Luftwärme gefunden hat. Die Versuche sind jedoch bei Temperaturen von 19—24° angestellt, bei denen die specifisch-dynamische Wirkung des Eiweisses nicht in dem Maasse zur Geltung kommt. Um so beweisender sind sie dafür, dass die Ursache der vermehrten Wärmebildung im Pankreasdiabetes der Hunde nicht durch Mehrzersetzung von Eiweiss bedingt ist.

Aus all' dem geht vielmehr hervor, dass in der That der pankreaslose Hund neben Eiweiss auch Fett in vermehrter Menge von seinem Körper abschmilzt. Die starke Abmagerung des pankreaslosen Hundes beruht somit nicht nur auf einer geringeren Ausnützung der Nahrung in Folge mangelhafter Fett- und Eiweissverdauung, sondern auch auf einer durch den Ausfall des Pankreas im Körper gesetzten Störung in der gesammten Ernährung.

Ich füge hier die Ergebnisse von Untersuchungen über den Gaswechsel zweier Diabetiker an, von denen der eine ein sogenannter schwerer Fall von Diabetes bei einem 11jährigen Knaben darstellt, der andere eine 52jährige Frau betraf und als mittelschwerer Fall gelten darf. Bei dem erstgenannten waren Acetonkörper stets in grösserer Menge vorhanden, ungefähr 2 Monate nach der Untersuchung starb der Kranke im Coma. Auch bei dem zweiten Fall war in der Athemluft und im Harn stets Aceton, vorübergehend auch Acetessigsäure, doch wechselte der letztere Befund. Die Zahlen über den Gaswechsel sind in nebenstehender Tabelle wiedergegeben:

Digitized by Google

Frau St., 52 Jahre alt, 84,5 kg schwer. 1,58 gross.

Dat.	Dauer d. Versuches Min.	Resp.-Luft	Athemluft pro Min.	Sauerstoff-Defizit	CO_2 pCt.	Sauerstoff-Verbr. pro Min.	Kohlensäure-product pro Min.	O_2 pro u. kg	CO_2 pro u. kg	R. Q.
2. 8.	11	68.95	6,268	4,24	3,0	265,8	188,1	3.14	2.22	0,707
4. 8.	11	66,92	6,084	4,44	3,23	270,4	196,5	3.20	2,44	0,725
5. 8.	11	68.95	6,268	4,24	3,0	265,8	188,1	3,14	2,22	[illegible]707
Mittel:		—	—	—	—	267,3	190,9	3,16	2,29	0,711
Richard Sch., 11 Jahre alt, 35 kg schwer, nüchtern.										
28. 7.	13	59,59	4,584	4,91	3,48	225,1	159,5	6,58	4.55	0,708
29. 7.	14	58,70	4,515	4,84	3,36	218,5	162,6	6,24	4,64	0,744
30. 7.	14	64.26	4,59	4,76	3.66	228,5	168,0	6,38	4.80	0,735
31. 7.	12	63.74	5,31	4,34	3.15	230,5	167.3	6.58	4,75	0,725
1. 8.	14	81,58	5,180	4,48	3,15	232,1	163,6	6,63	4,67	0,703
Mittel:		—	—	—	—	226,9	164,2	6.48	4,68	0.723

Wir constatiren somit, dass in dem schweren Fall bei dem 11jährigen Knaben der Sauerstoffverbrauch erhöht ist. Nach Magnus-Levy[1]) haben Knaben in diesem Alter einen mittleren Sauerstoffverbrauch von 5,01 bis 5,54 ccm pro Kilo und Minute. Der O_2-Verbrauch ist somit um 23 pCt. erhöht. Bei der an mittelschwerem Diabetes leidenden Frau wurden dagegen normale Werthe des Gaswechsels gefunden. Nimmt man diese Resultate mit den in der Literatur vorliegenden zusammen (s. S. 911 u. 912), so muss man schliessen, dass es Fälle von Diabetes giebt, welche einen erhöhten Gaswechsel haben und dass diese so ausgezeichneten Fälle zu den sogenannten schweren Formen des Diabetes gerechnet werden müssen.

Die Annahme, dass es sich hierbei nur um das Missverhältniss von Körpergewicht und Oberfläche handele, scheint mir nach den Erfahrungen am pankreaslosen Hund, nicht mehr sehr wahrscheinlich. Denn wie ich gezeigt habe, ist der Sauerstoffverbrauch des pankreaslosen Hundes auch mit Berücksichtigung der Grösse der Oberfläche höher als in der Norm. Auch die zweite Annahme von Magnus-Levy, dass die vermehrte Sauerstoffzehrung die Folge der dauernden Eiweissüberfütterung sei, unter welcher der Diabetiker stände, können wir nicht als zutreffend ansehen. Denn unser erster Fall hat zweifellos viel mehr Eiweiss in der Nahrung genommen als das diabetische Kind. Trotzdem sehen wir bei letzterem die ausgesprochene Erhöhung des Gaswechsels und bei ersterer normale Zahlen. Es scheint mir deshalb in der That gerechtfertigt, die erhöhte Sauerstoffzehrung als ein für die schweren Formen des Diabetes charakteristisches Symptom zu betrachten, das seinen Grund in veränderten Bedingungen der Wärmebildung und der Wärmeregulation hat. Ob dafür allein das Pankreas in Frage kommt, lässt sich nicht ohne Weiteres entscheiden. Der Gedanke liegt ja nahe, nachdem wir nachgewiesen haben, dass der Ausfall der Pankreasdrüse beim Hunde eine der am Menschen beobachteten, durchaus ähnliche Steigerung der Wärmebildung

1) v. Noorden's Handb. der Pathol. des Stoffwechsels. Bd. I. S. 287.

Digitized by Google

bedingt und auch andere Drüsen mit innerer Secretion z. B. die Schilddrüse in enger Beziehung zu der Regulation des Stoffwechsels stehen. Die Schwierigkeit, diese Beobachtung ohne Weiteres auf die Verhältnisse der menschlichen Diabetes zu übertragen, ist durch die Thatsache gegeben, dass es nicht immer die schweren Formen des Diabetes sind, welche mit anatomischen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse einhergehen. Wie aus der neuesten Zusammenstellung von Sauerbeck[1]) über die Pankreasveränderungen beim Diabetes hervorgeht, besteht im Allgemeinen keine Congruenz zwischen Schwere des Diabetes und pathologisch-anatomischer Veränderung der Bauchspeicheldrüse. Man findet leichtere Fälle von Diabetes mit hochgradigen Veränderungen und schwere ohne nachweisbare Alteration des Drüsengewebes. Es wäre ja auch möglich, dass die Erhöhung des Gaswechsels, welche wir bei den pankreaslosen Hunden und den schweren Formen des Diabetes beobachtet haben, nicht durch den Ausfall der Bauchspeicheldrüse, sondern durch die Mitbetheiligung eines anderen mit dem Stoffwechsel in enger Beziehung stehenden Organs hervorgerufen wäre. Man hätte hier in erster Linie zu denken an die Schilddrüse, von der neuerdings behauptet worden ist, dass zwischen ihr und dem Pankreas enge Beziehungen hinsichtlich des Zuckerstoffwechsels bestehen. Obwohl der experimentelle Nachweis dieser Beziehungen noch nicht als gesichert betrachtet werden darf, so muss doch aus ganz allgemeinen Gründen die Möglichkeit einer solchen Correlation zugegeben werden. Die Entscheidung, ob es die Schilddrüse oder andere den Stoffwechsel regulirende Organe sind oder das Pankreas allein, wird sich durch experimentelle und pathologisch-anatomische Beobachtungen am Menschen erweisen lassen.

Wie dem auch sei, das eine scheint aus diesen Beobachtungen hervorzugehen, dass der Unterschied zwischen leichtem, mittelschwerem und schwerem Diabetes nicht allein durch die Stärke der Glykosurie bedingt ist, sondern dass hier Verschiedenheiten vorliegen, die viel tiefer gehen, und das Wesen der Dinge treffen. Man wird wieder auf die alten Angaben von Seegen und auf die Lehre Bouchardat's hingewiesen, welcher bekanntlich den Diabète maigre und Diabète gras als zwei verschiedene Formen des Diabetes unterschieden wissen wollte. Zwar hat sich die Annahme, dass der Diabète maigre immer auf einer Pankreaserkrankung beruhe, als irrig herausgestellt. Denn auch Fälle von Diabète gras gehen mit Pankreaserkrankungen einher. Auch habe ich schon oben darauf hingewiesen, dass die Erkrankung der Bauchspeicheldrüse beim sogen. Diabète maigre keine regelmässige Erscheinung ist. Trotz alledem wird man mit Rücksicht auf meine Untersuchungen und die von Falta, Staehelin und Grote[2]) dieser Frage wieder grössere Aufmerksamkeit widmen müssen. Die Erhöhung der Wärmebildung ist ein sehr bedeutsames Moment, welches anscheinend noch mehr als Stärke und Hartnäckigkeit der Glykosurie, Azidosis und andere klinische Erscheinungen im Verlaufe der Zuckerkrankheit die schwere Form der

1) Ergebnisse von Lubarsch-Ostertag. 1903.
2) l. c.

Digitized by Google

Diabetes von der leichten unterscheidet. Es liegt hier vielleicht etwas Aehnliches vor, wie es im Verhältniss von Kropf und Morbus Basedowii zu Tage tritt. Trotzdem bei beiden das gemeinsame Symptom so gleich geartet sein kann, dass wir nicht im Stande sind, in vielen Fällen die gewöhnliche Struma von der Struma im Morbus Basedowii zu unterscheiden, so zögern wir doch nicht, beide Krankheiten scharf von einander zu trennen, sobald bestimmte klinische Symptome (Herzstörungen, Ernährungsstörungen etc.) und die Erhöhung des Gaswechsels vorhanden sind. Beim Diabetes melitus sind wir in einer ganz ähnlichen Lage. Das gemeinsame Symptom der Glykosurie kann bis auf Einzelheiten (Stärke, Abhängigkeit von der Nahrung etc.) gleich sein. Abgesehen von gewissen Unterschieden, die sich im klinischen Verlauf zeigen, kann uns der Nachweis des erhöhten Gaswechsels ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal vielleicht gerade in pathogenetischer Beziehung in die Hand geben.

II. Der respiratorische Quotient und die Zuckerbildung aus Fett im Diabetes melitus.

Die von mir gewonnenen respiratorischen Quotienten im Hunger beim pankreaslosen Hunde habe ich in folgender Tabelle zusammengestellt:

Hund I	normal	0,715
„ I	pankreaslos	0,734
„ I	„	0,636
„ I	„	0,637
„ II	normal	0,751
„ II	pankreaslos	0,666
„ III	normal	0,685
„ III	pankreaslos	0,721

Die am Menschen gewonnenen Zahlen sind folgende:

Frau St.	0,707,	0,725,	0,707.		
Richard Sch.	0,708,	0,744,	0,735,	0,725,	0,703.

Die Mehrzahl dieser Zahlen stimmt mit denen von anderen Autoren beim Menschen und am pankreaslosen Hund gefunden, soweit sie mit zuverlässigen Methoden festgestellt sind, überein. Ich lasse sie in einer Tabelle hier folgen, die ich der Arbeit von Magnus-Levy[1]) entnehme.

	Respiratorischer Quotient A. bei schwerem Diabetes	B. bei leichtem Diabetes
Magnus-Levy . . .	1. 0,721	4. 0,721
	2. 0,697	5. 0,698
	3. 0,637 (?)	6. 0,640 (?)
Leo	0,665	0,74—0,81

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56. S. 83.

Digitized by Google

	Respiratorischer Quotient A. bei schwerem Diabetes	B. bei leichtem Diabetes
Nehring-Schmoll . .	0,74	—
	0,69	—
Weintraud	0,70	R. Stüve
	0,64 (?)	0,73
	0,617 (?)	0,74
Eigene Versuche . . .	1. 0,711 (Mittel a. 3 Vers.)	—
	0,723 (Mittel a. 5 Vers.)	—

Versuche am pankreaslosen Hund (Falta, Staehelin u. Grote) ergaben für Hunger folgende Werte: 0,698 (Hund I), 0,696—0,701—0,706 (Hund II).

Auch mit dem, was sich aus rechnerischen Ueberlegungen über die Grösse des respiratorischen Quotienten beim Diabetiker erschliessen lässt, herrscht Uebereinstimmung.

Der respiratorische Quotient beim Diabetiker, der nur von Eiweiss und Fett lebt oder hungert, muss gleich oder etwas kleiner sein als der Hungerwerth des normalen Menschen. Denn da Kohlenhydrate, wie man bisher annimmt, nicht verbrannt werden, sondern nur Eiweiss und Fett, so wird bei gleicher Wärmeentbindung und gleicher Sauerstoffzehrung weniger Kohlensäure in der Respiration ausgeschieden, als in der Norm. Bei ausschliesslicher Kohlenhydratverbrennung wird bekanntlich der R.-Q. = 1, bei Eiweissverbrennung 0,801 bis 0,809, bei Fettverbrennung 0,707. Verbrennt Eiweiss und Fett im Organismus im Verhältniss, dass etwa 15 pCt. Eiweiss und 85 pCt. Fett verbrennen, so ist der respiratorische Quotient 0,72. Der Hungerwerth ist in der Regel auch nicht grösser als diese Zahl. Sobald unter diesen Verhältnissen (Eiweiss-Fettkost oder Hunger) Zucker gebildet wird, muss der respiratorische Quotient kleiner werden. Nimmt man als Maximum eine Entstehung von 60 g Zucker aus 100 g Eiweiss an, so würde nach folgendem Ansatz der respiratorische Quotient auf 0,613 sinken [Magnus-Levy[1]].

100 g Eiweiss	= 38,6 C	4,24 H	9,24 O_2
60 „ Zucker	= 24,0 „	4,0 „	32,0 „
Rest	= 14,6 C	0,24 H	— 22,76 O_2

Es müssen also zu dieser Zuckerbildung grosse Mengen von O_2 aus der Athemluft aufgenommen werden.

14,6 C	brauchen	38,9 O_2	und bilden	53,5 CO_2
0,24 H	„	1,92 O_2	„ „	2,169 H_2O
Im Ganzen		63,8 O_2.		

$$\text{R.-Q.} = \frac{38,9}{63,8} = 0,613.$$ [1])

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56. S. 93.

Digitized by Google

Da der Diabetiker seinen Bedarf hauptsächlich aus Fett deckt, so liegt der respiratorische Quotient zwischen dem Werth der Fettverbrennung 0,707 und 0,613. Und zwar um so näher an 0,7, je weniger Zucker gebildet wird. Der respiratorische Quotient wird nun nicht allein durch den Abfall von Zucker, sondern auch durch die Bildung der sauerstoffreichen Acetonkörper herabgedrückt. Im Ganzen ist jedoch, selbst bei reichlicher Bildung von Acetonkörpern, die Beeinflussung des respiratorischen Quotienten durch den Abfall dieser Stoffe nicht sehr bedeutend. Magnus-Levy hat an einigen Beispielen gezeigt, dass bei der Annahme maximalster Zuckerbildung aus Eiweiss der respiratorische Quotient nicht unter 0,682 beim Diabetiker sinken kann. Nach einer neueren[1]), infolge der Einwände von Pflüger[2]) modificirten Berechnung stellt sich sogar diese Zahl etwas höher ein. Rechnet man aber mit 0,687 als unterstem Grenzwerth, so darf man nach Magnus-Levy noch niedrigere Werthe, sofern diese aus länger dauernder Beobachtung und mit einwandfreier Sauerstoffbestimmung gewonnen sind, als Beweis für die Abspaltung von Zucker aus Fett betrachten, auch ohne dass man die Menge des ausgeschiedenen Zuckers kennt. Ich theile im folgenden drei Versuche mit, welche durch einen R.-Q. ausgezeichnet sind, der unter dem Grenzwerth gelegen ist, der für eine Entstehung von Zucker aus Eiweiss nach Magnus-Levy noch in Betracht kommt. Der erste dieser Versuche ist bereits in extenso auf S. 918 beschrieben. Die zweite Zahl ist gewonnen in einem Hungerversuch von 9 Stunden bei einer Temperatur von 8,5°. Der Hund war inzwischen auf 4,3 kg abgemagert. Die Werthe für Sauerstoff und Kohlensäure waren folgende:

Versuch VIII.

Total Liter		pro Min. und kg ccm		R.-Q.
O_2	CO_2	O_2	CO_2	
29,89	20,05	12,8	8.63	0,67 (corr. Werth 0,637).

Die Stickstoffausscheidung im Harn betrug 1,64 g, die Zuckerausscheidung 1,00 g während 9 Stunden. Die Berechnung des Wärmeumsatzes stellt sich folgendermaassen dar:

1,64 g N	=	4,18 C	0,44 H	0,774 O
1 „ Zucker	=	0,40 C	0,07 H	0,533 O
Rest		3,78 C	0,37 H	0,241 O

Diese beanspruchen O = 10,08 + 2,96 = 13,04 g. Zur Disposition steht 0,24 g O. Es müssen also aufgenommen werden in der Respiration 8,95 Lit. Sauerstoff. Gebildet werden 13,86 g Kohlensäure = 7,07 Lit. Kohlensäure. Es verbleiben also für Verbrennung von Fett 20,94 Lit. Sauerstoff, 11,98 Lit. Kohlensäure. Der R.-Q. = 0,572. Der respira-

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60. S. 185—190.
2) Glykogen 1905. S. 361 ff.

Digitized by Google

torische Quotient ist auffallend niedrig und deutet darauf hin, dass auch die Fettverbrennung nicht völlig zu Ende geführt ist. Ich bemerke hier gleich, dass von einer Ausscheidung von Acetonkörpern mit Ausnahme von Aceton in der Athemluft nicht die Rede war. Wie wenig jedoch die Bildung von Aceton die Grösse des respiratorischen Quotienten ändert, habe ich bereits im ersten Theil dieser Abhandlung bei der Durchführung einer Berechnung gezeigt.

Einen dritten, ebenfalls durch auffallend niedrigen respiratorischen Quotienten ausgezeichneten Versuch kann ich ferner anführen. Es handelt sich zwar um einen solchen mit Fütterung von Fett, doch ist dadurch kein wesentlicher Unterschied gegenüber dem Hunger gegeben.

Versuch IX. 17. 7. 1905. Hund I. 5,6 kg schwer, wurde bei 19,6° während $25^1/_2$ Stunden im Respirationskasten gehalten. Er hatte vor dem Versuch 67 ccm emulgirtes Olivenöl bekommen, das theilweise resorbirt worden sein muss, da der Hund völlig geformten Koth entleerte. Stickstoff im Harn 1,76, Zucker 2,0 g. Die Werthe für Sauerstoff und Kohlensäure sind:

Total Liter		pro Min. und kg ccm		R.-Q.
O_2	CO_2	O_2	CO_2	
76,51	47,28	8,93	5,51	0,618 (corr. Werth 0,587).

Auf den ersten Blick könnte es scheinen, als wäre hier der Beweis einer Zuckerbildung aus Fett geliefert. Doch möchte ich diesen Schluss nicht ohne Weiteres mit Bestimmtheit ziehen. Auffallend ist nämlich an diesen Versuchen, dass trotz des stark erniedrigten respiratorischen Quotienten die Menge des im Harn ausgeschiedenen Zuckers gering ist. Obwohl man, wie ich nachher zeigen werde, mit der Möglichkeit einer Retention von Zucker im Körper rechnen muss, so nehme ich doch Anstand, diese als einzige Ursache für den niedrigen R.-Q. in den vorliegenden Fällen anzunehmen, da es sich um sehr grosse Mengen von Zucker handeln müsste. Würde man annehmen, dass aus 100 g Fett 30 g Zucker entstehen, so würde der R.-Q. von 0,707 auf 0,668 sinken, also um 0,039 niedriger werden. Es ist aber ganz unwahrscheinlich, dass im Laufe eines Versuchstages in den Säften der abgemagerten Hunde Zuckermengen zurückgehalten werden, welche eine Erniedrigung der R.-Q. auf die in meinen Versuchen festgestellte Zahl bewirken. Es bleibt deshalb nur die Annahme übrig, dass im Körper des diabetischen Hundes noch andere, bisher unbekannte Umsetzungen vor sich gehen, welche für so niedrige R.-Q. verantwortlich sind. Freilich wird man solche nur annehmen dürfen, wenn alle Zweifel gegen die Exactheit der Respirations-Versuche ausgeschlossen sind. Wenn ich mir auch bewusst bin, in diesen Versuchen alle Sorgfalt aufgewendet zu haben, habe ich doch die Absicht, die Zuverlässigkeit der Methode durch Controlversuche an normalen Thieren einerseits, nach Verbrennung von chemisch genau bekannten Substanzen andererseits nochmals zu prüfen. Zur weiteren Controle sollen dann noch calorimetrische Versuche angestellt werden.

In zwei unter ganz ähnlichen Bedingungen angestellten Versuchen wie die zuletzt erwähnten habe ich annähernd normale Werthe für den R.-Q. gefunden.

Digitized by Google

Versuch X. Hund II. 5,4 kg schwer, erhält 60 ccm emulgirtes Olivenöl mit 0,5 g Pankreon, das zum grossen Theil resorbirt wird. Versuchsdauer 8 Stunden. Temperatur 21°. N im Harn 0,9 g. Zucker 2,21 g. D:N 2,45.

Die Werte für O_2 und CO_2 sind:

Total		pro Min. und kg		
O_2	CO_2	O_2	CO_2	R.-Q.
25,7	18,57	9,90	7,16	0,723 (korr. Werth = 0,687).

Der Wert liegt an der für eine Zuckerbildung aus Eiweiss zulässigen Grenze.

Versuch XI. Hund II. 5,3 kg schwer, erhält 78 ccm emulgirtes Olivenöl mit 0,59 g Pankreon. Dauer 8 Stunden. Temperatur 17,5°. N = 0,69 g. Zucker = 1,88 g. D:N = 2,72.

Die Werthe für O_2 und CO_2 sind:

Total		pro Min. und kg		
O_2	CO_2	O_2	CO_2	R.-Q.
27,73	20,57	10,90	8,08	0,741 (corr. Werth 0,704).

Ich habe bereits oben auf das Missverhältniss zwischen Zuckerausscheidung und Grösse des R.-Q. und auf die Möglichkeit, dass eine Zuckerretention im Körper statthabe, hingewiesen. Es ist in Beobachtung III 8,82 g Zucker und 4,01 g Stickstoff, in Versuch VIII 1 g Zucker und 1,64 g Stickstoff, in Versuch IX 2 g Zucker und 1,76 g Stickstoff ausgeschieden worden. Das Verhältniss von Zucker zu Stickstoff stellt sich sonach im Versuch III auf 2,2, im Versuch VIII auf 0,6, im Versuch IX auf 1,13. Man muss auch in Anbetracht der Verschiebung des D : N-Quotienten mit der Möglichkeit rechnen, dass Zucker im Körper zurückgehalten worden ist, eine Annahme, die, wie ich nachträglich sehe, auch Falta, Staehelin und Grote[1]) auf Grund ähnlicher, eigener und fremder Beobachtungen unter Vorbehalt gemacht haben. Ich kann nun eine, wie mir scheint beweisende Beobachtung für diese Annahme beibringen. Vor Kurzem hatte ich Gelegenheit, einen 7,5 kg schweren Hund zu beobachten, bei dem ich gemeinsam mit Herrn Dr. Zülzer die Bauchspeicheldrüse entfernt hatte. Der Hund schied nur in den ersten Tagen nach der Operation geringe Mengen von Zucker aus. Während der folgenden 14 Tage wurde trotz reichlichster Fütterung mit Fleisch niemals wieder Zucker im Harn gefunden. Unter der Voraussetzung, dass noch Reste von Pankreas bei der Operation zurückgeblieben seien, haben wir den Hund zum zweiten Male operirt, konnten aber trotz genauester Untersuchung der Baucheingeweide keine makroskopisch erkennbaren Reste der Bauchspeicheldrüse mehr finden. Der Hund erholte sich nach der Operation sehr gut, frass gemischte Kost und hatte auch jetzt während der folgenden 8 Tage trotz starker Abmagerung keinen Zucker im Harn. Eine Blutzuckeruntersuchung, welche ich jetzt bei diesem Hunde vornahm, ergab einen Zuckergehalt des Serums von 0,32 pCt.[2]) Das Thier wurde getödtet,

1) l. c.

2) Die Blutzuckerbestimmung wurde nach der Methode von L. Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. Bd. 5. S. 367, ausgeführt.

Digitized by Google

Magen, Duodenum und Dünndarm herausgenommen. Makroskopische Reste von Pankreas konnte ich nicht finden. Auch Herr Prosector Dr. Beitzke konnte weder bei der makroskopischen noch bei der mikroskopischen Untersuchung mit Sicherheit Drüsengewebe erkennen.[1])

Diese Beobachtung ist von grosser Bedeutung. Sie zeigt erstens, dass auch der pankreaslose Hund Erhöhung seines Blutzuckers bis auf das Dreifache der Norm haben kann ohne Glykosurie. Darin gleicht er den pankreaslosen Vögeln, bei welchen bekanntlich Kausch[2]) gefunden hat, dass sie zwar eine Hyperglykämie, aber keine Glykosurie aufweisen. Andererseits ist damit gezeigt, dass im Allgemeinen die Ausscheidung des Zuckers im Harn nicht immer ein Maassstab für die Grösse der Störung im Zuckerstoffwechsel ist. Wie wir gesehen haben, braucht trotz starker Erhöhung des Blutzuckers Zuckerausscheidung nicht vorhanden zu sein. Dadurch werden meine anderen Beobachtungen am pankreaslosen Hund, wo trotz niedrigstem respiratorischen Quotienten geringe Ausscheidungen von Zucker vorhanden sind, bis zu einem gewissen Grade verständlich. Es ist sehr wahrscheinlich, dass besonders beim hungernden oder fettgefütterten Hund, wo die Zuckerbildung nicht in dem Maasse vor sich geht wie nach Fütterung mit Fleisch und die Diurese gering ist, die Retention von Zucker im Blut und in den Geweben begünstigt wird. Wie ich im Folgenden noch zeigen werde, geht die Zuckerbildung bei Fütterung mit Fleisch sehr rasch von statten; das Blut wird bald mit Zucker überschwemmt, und die Diurese steigt. Es ist in Folge dessen die Möglichkeit gegeben, den Zucker rasch auch durch die Nieren abzuführen. Daraus dürfte sich auch erklären, warum bei fortgesetzter reichlicher Eiweissernährung die Zuckerausscheidung im Harn meist so bedeutend und gleichmässig ist.

III. Der respiratorische Quotient nach Eiweissfütterung und der zeitliche Ablauf der Eiweisszersetzung.

Im Folgenden theile ich eine Reihe von Respirationsversuchen von verschiedener Dauer mit, welche an den mit Fleisch gefütterten Hunden angestellt sind. Es erschien mir die eingehaltene Versuchsanordnung aussichtsreich, weil sie die Möglichkeit gab, einen Einblick in die Zerlegung des Eiweisses und den zeitlichen Ablauf der Zuckerabspaltung zu bekommen.

Versuch XII: Hund No. 2, 5 kg schwer, erhält 100 g (Rind-) Fleisch (mit 0,5 g Pankreon) und wird $6^1/_2$ Stunden lang bei einer Temperatur von 13° im Respirationsversuch gehalten. Die N-Ausscheidung beträgt 1,64 g, die Zuckerausscheidung 11,00. D : N = 6,7.

Die Werthe für O_2 und CO_2 sind:

Total Liter		pro Min. und kg ccm		
O_2	CO_2	O_2	CO_2	R. Q.
24,68	15,74	12,63	8,05	0,637

1) Nachträglich theilt mir Herr Kollege Beitzke mit, dass er doch noch an einer Stelle des Duodenum mikroskopische Reste von Drüsengewebe gefunden hat.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 37.

Digitized by Google

Versuch XIII: Derselbe Hund, 5 kg schwer, wird nochmals mit 100 g Fleisch (mit 0,5 g Pankreas) gefüttert und 7 Stunden lang bei 26° im Respirationsversuch beobachtet. 1,94 g N im Harn. 7,93 g Zucker. D : N = 4,08.

Die Werthe für O_2 und CO_2 sind:

Total Liter		pro Min. und kg ccm		
O_2	CO_2	O_2	CO_2	R. Q.
25,24	13,57	12,02	6,46	0,53

Versuch XIV: Derselbe Hund, 5,6 kg schwer, erhält 400 g Fleisch (mit 0,5 g Pankreon) und wird 8 Stunden bei 18,3° im Respirationsversuch gehalten. 2,07 g N im Harn, 8,49 g Zucker. D : N = 4,0.

Die Werthe für O_2 und CO_2 sind:

Total Liter		pro Min. und kg ccm		
O_2	CO_2	O_2	CO_2	R. Q.
29,74	21,57	10,81	8,0	0,72

Versuch XV: Hund III. 7,75 kg schwer, wird mit 400 g Fleisch (mit 1 g Pankreon) gefüttert und bei einer Temperatur von 26,5° 21 $^1/_2$ Stunden im Respirationsversuch gehalten. Er scheidet während dieser Zeit 12,49 g N und 23 g Zucker aus. D : N = 1,8.

Die Werthe für O_2 und CO_2 sind:

Total Liter		pro Min. und kg ccm		
O_2	CO_2	O_2	CO_2	R. Q.
126,5	96,09	12,65	9,61	0,759

Versuch XVI: Derselbe Hund. 5,7 kg schwer, wird nochmals mit 400 g Fleisch gefüttert und bei einer Temperatur von 9,5° im Respirationsraum beobachtet. Während der Versuchszeit werden 12,71 g N und 33 g Zucker ausgeschieden. D : N = 2,59.

Die Werthe für O_2 und CO_2 sind:

Total Liter		pro Min. und kg ccm		
O_2	CO_2	O_2	CO_2	R. Q.
104,41	80,27	11,12	8,32	0,766

Versuch XVII: Derselbe Hund. 6,8 kg schwer, erhält 200 g Fleisch und wird 24 Stunden lang bei 10° im Respirationsversuch beobachtet. Er scheidet während der Versuchszeit 7,5 g N und 14,7 g Zucker aus. D : N = 1,9.

Die Werthe für O_2 und CO_2 sind:

Total Liter		pro Min. und kg ccm		
O_2	CO_2	O_2	CO_2	R. Q.
104,87	80,22	10,60	8,10	0,764

Versuch XVIII: Hund I. 5,2 kg schwer, erhält 400 g Fleisch und wird während 22 Stunden bei einer Temperatur von 17,5—19,0 im Respirationsversuch beobachtet. Er scheidet während der Versuchszeit 8,56 g N und 19,55 g Zucker aus. D : N = 2,28.

Digitized by Google

Die Werthe für O_2 und CO_2 sind:

Total Liter		pro Min. und kg ccm		
O_2	CO_2	O_2	CO_2	R. Q.
96,67	68,38	14,08	9,96	0,707

Es folgt aus diesen Versuchen ohne Weiteres, dass in den ersten 7—8 Stunden nach Einführung grösserer Mengen von Fleisch der R. Q. sehr niedrig ist, 0,53—0,7, dass er in den späteren Stunden wieder steigt und in der 21. Stunde den Durchschnittswerth für Hunger und Fleisch-Fettfütterung erreicht hat. Die starke Erniedrigung des R. Q. in den ersten 7—8 Stunden nach der Fütterung findet ihre Erklärung in der starken Zuckerausscheidung, welche sich in dieser Zeit bereits einstellt. In dem $6^1/_2$ stündigen und 7 stündigen Versuch ist in der kurzen Versuchszeit schon fast die ganze aus dem Eiweiss der Nahrung mögliche Zuckermenge im Harn erschienen. Ganz entgegengesetzt verhält sich die N-Ausscheidung. Diese erfolgt viel langsamer und geht durchaus nicht mit der Zuckerausscheidung parallel. Daher findet sich auch der abnorm hohe D : N-Quotient in diesen kurzen Versuchen. In den langen Versuchen ist der respiratorische Quotient normal, die N-Ausscheidung entspricht derjenigen Menge von zersetztem Fleischeiweiss, das wir als resorbirt ansehen dürfen und der Quotient D : N ist im Gegensatz zu den kurzen Versuchen niedrig geworden. Er hat ungefähr die Grösse, welche man gewöhnlich bei Fleischfütterung findet.

Die eben geschilderten Verhältnisse lassen sich, wie ich später noch näher begründen werde, nicht anders deuten, als dass die Abspaltung der Kohlenhydrate aus Eiweiss sehr schnell nach Aufnahme derselben in die Circulation vor sich geht und dass die Ausscheidung des kohlenhydratfreien Eiweissrestes viel langsamer nachfolgt.

Ich kann zur Stütze dieses Satzes noch einige Beobachtungen anführen, die ich am pankreaslosen Hunde und am diabetischen Menschen gemacht habe.

Versuch XIX: Hund I, 6 kg schwer, scheidet in einem 9 stündigen Respirationsversuch, nach Fütterung mit 300 g Fleisch bei einer Temperatur von 25° 9 g N und 22,3 g Zucker aus. Das Verhältniss D : N = 2,48.

Versuch XX: Derselbe Hund, 5 kg schwer, scheidet unter gleichen Bedingungen bei einer Temperatur von 14° 5,03 g N und 14,2 g Zucker aus. Das Verhältniss D : N = 2,7.

Es scheint somit die 9.—10. Stunde der Punkt zu sein, wo die N-Ausscheidung die Zuckerausscheidung einholt.

Aehnlich wie beim pankreaslosen Hund liegen die Dinge beim diabetischen Menschen. Ich habe den Gaswechsel der beiden Diabetiker, von denen ich einige Nüchternwerthe oben angegeben habe, nach Verabreichung von Fleisch verfolgt und gebe in folgender Tabelle die gefundenen Zahlen:

Digitized by Google

I. Frau St.:

	O_2 ccm	CO_2 ccm	R. Q.
Nüchtern pro Min.	265,8	188,1	0,707
3 Stunden nach 150 g Fleisch	293,4	188,4	0,642
4 Stunden nach 150 g Fleisch	265,3	192,0	0,724
8 Stunden nach 150 g Fleisch	273,5	224,3	0,820

II. Richard Schm.:

a) Nüchtern pro Min.	228,5	168,0	0,735
2 Stunden nach 150 g Fleisch	254,7	160,7	0,631
4 Stunden nach 150 g Fleisch	251,2	203,8	0,811
8 Stunden nach 150 g Fleisch	268,7	192,0	0,714
b) Nüchtern pro Min.	230,5	167,3	0,725
$2^1/_2$ Stunden nach 140 g Fleisch	276,6	212,4	0,768
7—8 Stunden nach 140 g Fleisch	317,9	255,7	0,804
c) Nüchtern pro Min.	232,0	163,1	0,703
$3^1/_2$ Stunden nach 200 g Fleisch	336,1	243,6	0,724
7 Stunden nach 200 g Fleisch	220,5	186,3	0,846
d) Nüchtern pro Min.	229,3	163,2	0,712
2 Stunden nach 200 g Fleisch	310,6	193,5	0,623
4 Stunden nach 200 g Fleisch	315,7	219,1	0,694
8 Stunden nach 200 g Fleisch	240,8	196,7	0,817

Die genauere Betrachtung vorliegender Versuche ergiebt recht interessante Resultate. Bei der Pat. St. finden wir 3 Stunden nach der Aufnahme von 150 g Fleisch die Sauerstoffzufuhr bedeutend erhöht, während die CO_2-Ausscheidung sich nicht verändert. Die Folge ist ein beträchtliches Sinken des respiratorischeu Quotienten unter den Hungerswerth. In der folgenden Stunde ist die Sauerstoffaufnahme geringer und gleich dem Nüchternwerth, die CO_2-Ausscheidung steigt, ebenso der respiratorische Quotient. Die stärkste Kohlensäureausscheidung bei gleichzeitig erhöhter Sauerstoffzufuhr fällt in die 8. Stunde. Der R.-Q. erreicht den Werth für Eiweissverbrennung.

In den Versuchen bei dem diabetischen Kinde wiederholt sich die Beobachtung, dass in den ersten zwei Stunden viel Sauerstoff aufgenommen, aber wenig CO_2 ausgeschieden wird; der R.-Q. ist bedeutend unter dem Nüchternwerth. Im Versuche a kommt es bereits in der 4. Stunde zu einem Ansteigen des R.-Q. und zur Erhöhung der CO_2-Ausscheidung bei gleichzeitig noch vermehrter O_2-Aufnahme. In den übrigen Versuchen jedoch fällt die Erhöhung der CO_2-Abgabe und des R.-Q. erst in die spätere Versuchszeit zwischen 4. und 8. Stunde.

Vergleichen wir diese Beobachtungen mit solchen, die am gesunden Menschen und normalen Hunde angestellt sind, so ergiebt sich ein bedeutungsvoller Unterschied. Beim gesunden Menschen fallen die höchsten Werthe für den R.-Q. und die CO_2-Ausscheidung nach Genuss von Fleisch in die ersten 4 Stunden. Dasselbe trifft zu für den Hund. Magnus-Levy hat solche Versuche mitgetheilt und ich gebe in folgender Tabelle einige von ihm beim Menschen gefundene Zahlen über den R.-Q. nach einer Fleischnahrung (Pflüger's Arch. Bd. 55. S. 84 u. 85).

Digitized by Google

Nüchternwerth R.-Q.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.	7 Std.	8 Std.
				nach 200 g Fleisch				
0,77	0,78	0,67(?)	0,73	0,72	0,70	0,71	0,77	—
0,74	0,75	0,77	0,76	—	0,76	—	0,73	
0,76	0,76	0,77	0,79	0,78	0,73	0,77	0,74	—
0,78	0,82	0,82	0,77	0,77	0,76	0,76	0,77	—
0,80	0,77	0,77	0,81	0,79	0,79	0,77	—	—

Aus der Gegenüberstellung dieser beim Diabetiker und beim gesunden erhaltenen Resultate ergiebt sich die Schlussfolgerung, dass beim Diabetiker die Oxydation der aus dem Eiweiss gebildeten O-reichen Substanz — Zucker — im Allgemeinen später erfolgt als beim Gesunden. Denn der in der ersten Stunde nach der Fleischmahlzeit in grosser Menge aufgenommene Sauerstoff erscheint erst viel später, als es in der Regel beim Gesunden der Fall ist, als Kohlensäure in der Ausathmungsluft. Daraus lässt sich aber weiter schliessen, dass auch der an der schwersten Form des Diabetes leidende Kranke noch (Eiweiss-) Zucker oxydirt, dass aber die Verbrennung später, d. h. langsamer in Gang kommt als beim Gesunden. Die eben mitgetheilten Fleischfütterungsversuche am diabetischen Menschen und Tier haben somit folgendes ergeben:

Die Spaltung des Eiweisses in einen N-haltigen und N-freien Theil erfolgt sehr schnell nach der Aufnahme in den Verdauungskanal. Bereits nach 6 Stunden finden wir im Diabetes melitus die Hauptmasse des N-freien Spaltproductes im Harn; beim gesunden Menschen und Hunden als C in der Respiration. Die Ausscheidung des N-haltigen Antheils geht viel langsamer vor sich. Erst nach der 8. bis 9. Stunde beginnt die N-Ausscheidung in grösserem Maassstabe einzusetzen. Sie ist im Wesentlichen in der 20. Stunde zu Ende gekommen. Der hohe D : N-Quotient in den ersten Stunden und sein Abfallen in den späteren Versuchsstunden beweist dies ohne Weiteres.

Zu gleichen Schlüssen über den Abbau des Eiweisses sind bereits andere Autoren gekommen. Als erster hat Feder[1]) auf das zeitliche Missverhältniss, das in der Ausscheidung von Kohlenstoff in der Respiration und N im Harn besteht, hingewiesen. Neuerdings haben O. Frank und Trommsdorf[2]) gezeigt, dass die Kohlenstoffausscheidung in der Respiration in der 8. bis 10. Stunde, der N im Harn in der 12. bis 16. Stunde das Maximum erreicht.

Man könnte nun den Einwand erheben, dass der vom pankreaslosen Hund in den ersten 6—7 Stunden ausgeschiedene Zucker nicht aus dem zersetzten Eiweiss, sondern aus Zucker oder aus Fett stamme. Was die Herkunft aus Zucker betrifft, so glaube ich nicht, dass sie in meinen Fällen, wo es sich um ausgehungerte und abgemagerte Thiere handelte, ernstlich diskutirbar ist. Auch die Ansicht, dass der Zucker aus Fett gebildet und durch das in die Zersetzung gelangende Eiweiss erspart

1) Zeitschr. f. Biologie. Bd. 17. S. 531.
2) Zeitschr. f. Biologie. Bd. 43. S. 258.

Digitized by Google

und in Folge dessen ausgeschieden sei, lässt sich kaum aufrecht erhalten. Ich habe diesem Einwand bereits früher an der Hand von Versuchen am pankreaslosen Hund widersprochen.[1]) Wer auch die eben mitgetheilten Versuche in dem Sinne deuten wollte, müsste annehmen, dass das Eiweiss seine Sparwirkung auf Fett schon geltend macht, ehe es selbst zersetzt ist, und es würden schon die grössten Sparwirkungen durch die kleinen Mengen von Eiweiss eintreten, welche in den ersten Stunden der Verdauung in die Circulation gelangt sind. Im Gegentheil scheint mir kaum ein Versuch geeigneter, die Entstehung von Zucker aus verfüttertem Eiweiss und die Unmöglichkeit der Vorstellung, dass der nach Eiweissfütterung ausgeschiedene Zucker aus der Zersetzung von Fett herrühre, darzuthun als die von mir angestellten Respirationsversuche von kürzerer Dauer und ihr Vergleich mit 20—24stündigen Perioden. Sie gewinnen an Bedeutung, wenn man zum Vergleich Versuche am Gesunden heranzieht, welche unter den gleichen Ernährungsbedingungen angestellt sind. Alsdann zeigt es sich, dass in den Perioden, wo beim Diabetiker der respiratorische Quotient niedrig wird als Ausdruck einer Bildung von Zucker, beim Gesunden der respiratorische Quotient am höchsten ist und der vollen Verbrennung des Eiweissmoleküls entspricht. Ueber die Mengen des aus Eiweiss gebildeten Zuckers können natürlich diese Versuche keine Auskunft geben. Man wird überhaupt darauf verzichten müssen, mit den üblichen Methoden darüber Genaueres zu erfahren, sobald sich nachweisen lässt, dass auch aus Fett Zucker entsteht.

IV. Ueber die Glykogenbildung aus Eiweiss.

Zahlreiche Versuche sind gemacht worden, um die Entstehung von Glykogen aus Eiweiss am gesunden Thier zu beweisen. Nach E. Pflüger[2]) sind die bisherigen Versuche, welche diesen Beweis enthalten sollen, nicht verwerthbar, da es nicht sicher ist, ob die verwendeten Thiere vorher glykogenfrei waren. Neuerdings hat sogar E. Pflüger[3]) nachgewiesen, dass die Leber von Hunden, welche lange Zeit ausschliesslich mit Eiweiss (oder Fett) gefüttert waren, kein Glykogen enthielt, während in der von, selbst Wochen lang hungernden Hunden noch Glykogen in grosser Menge vorhanden war. Es wird also im Hunger stets Glykogen gebildet, während bei Fütterung mit Eiweiss und Fett ein solcher Vorgang scheinbar nicht stattfindet. Dass überhaupt keine Glykogenbildung stattfindet, lässt sich aus diesen Versuchen von Pflüger nicht schliessen. Es könnte sehr wohl Glykogen entstanden, aber sogleich nach Entstehung verbrannt worden sein.

Ich habe im dritten Abschnitt dieser Abhandlung zeigen können, dass die Abspaltung des N-freien Antheils und seine Oxydation beim normalen Thier sehr bald nach Einführung von Eiweiss vor sich geht. Das etwa aus Eiweiss entstandene Glykogen wird also rasch zersetzt

1) Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. II. S. 467.
2) Glykogen. 1905.
3) Pflüger's Arch. Bd. 119.

Digitized by Google

und entzieht sich dem Nachweis, wenn man in späten Verdauungsstunden nach ihm im Körper fahndet. Man darf deshalb bei Versuchen, welche dem Nachweis einer Glykogenneubildung im Körper nach Eiweissfütterung dienen sollen, nicht die Analyse in späten Stunden vornehmen, sondern in früheren. Ich habe daher neuerdings noch einmal diese Frage nach folgender Versuchsanordnung aufgenommen. Hunde hungerten 8—10 Tage und liefen, um möglichste Glykogenarmuth der Leber und der Muskeln zu erzielen, die beiden letzten Hungertage in der Tretbahn oder bekamen die letzten 3 bis 4 Tage des Hungerns soviel Phlorizin, bis eine maximale Zuckerausscheidung erreicht war. Alsdann wurden die Thiere mit je 400 g (Rind-) Fleisch gefüttert und in verschiedenen Abständen nach der Fütterung durch Injection von Chloroform in das Herz getödtet. Es wurde bei der Tödtung der Thiere darauf geachtet, dass gröbere Muskelbewegungen, welche etwa ein Aufbrauchen des Glykogens zur Folge hätten haben können, nicht stattfanden. Krämpfe treten bei dieser Art der Tödtung durch Chloroform bekanntlich nicht auf. Im ganzen habe ich 12 Hunde von annähernd gleichem Gewicht in der besprochenen Weise verarbeitet. Die Glykogenbestimmungen sind nach Pflüger's[1]) Angaben durchgeführt.

I. und II. Versuch. 20. 10. 06. Zunächst habe ich zwei Hunde von 7,5 kg und 7 kg, die 10 Tage gehungert und zwei Tage je 2 Stunden in der Tretbahn gelaufen waren, auf Glykogen in der Leber und in den Muskeln verarbeitet.

Die Leber hatte bei dem 7,5 kg schweren Hunde ein Gewicht von 140 g (feucht). Glykogen war in wägbarer Menge nicht in ihr enthalten.

Ebensowenig konnte ich in der 120 g schweren Leber des 7 kg schweren Hundes wägbare Mengen von Glykogen nachweisen.

Von beiden Hunden wurden je 100 g Muskeln, die aus verschiedenen Stellen herausgeschnitten waren, analysirt und ergaben nur Spuren von Glykogen.

III. u. IV. Versuch. 20. 12. 06. Zwei Hunde von 8,2 und 7,9 kg Gewicht hungern 10 Tage und erhalten die letzten drei Hungertage je 4,0 g Phlorizin (subcutan). Die Leber hatte bei dem 8,2 kg schweren Hund ein Gewicht von 140 g und enthielt noch Spuren von Glykogen. Die Leber des 7,9 kg schweren Hundes wog 122 g und gab bei der Glykogenfällung eine ganz geringe Trübung. (Die Analyse der Muskeln ist missglückt.)

V. Versuch. 29. 11. 06. Ein 4,3 kg schwerer Hund wurde, nachdem er 8 Tage gehungert und im Ganzen 3,4 g Phlorizin in den letzten 3 Hungertagen (subcutan) erhalten hatte, mit 400 g Fleisch gefüttert und nach 4 Stunden getödtet.

Die Leber hatte ein Gewicht von 155 g und eine trüb-rothe Farbe. Glykogen liess sich nur in Spuren nachweisen. Dagegen enthielten 100 g Muskeln 0,584 g Glykogen.

VI. Versuch. 29. 11. 06. Ein 8 kg schwerer Hund wurde nach 8 Tagen Hunger und nachdem er in 3 Tagen $4^1/_2$ g Phlorizin subcutan erhalten hatte, mit 400 g Fleisch gefüttert und nach 8 Stunden getödtet. — Der Magen des Hundes war bei der Section noch mässig gefüllt. —

Die Leber hatte ein dunkelrothes Aussehen, war fest und wog 275 g. Sie enthielt 4,1668 g Glykogen.

---

1) Glykogen. 1905. S. 104.

Digitized by Google

VII. Versuch. 10. 12. 06. Hund von 5,75 kg Gewicht hungert 12 Tage und bekommt während der letzten drei Hungertage 3 g Phlorizin (subcutan). 12 Stunden nach Genuss von 400 g Fleisch wird der Hund getödtet.

Gewicht der Leber 225 g = 2,781 g Glykogen.

100 g Muskel = Glykogen 0,165 pCt.

VIII. Versuch. 10.12.06. Hund von 6,75 kg Gewicht. In gleicher Weise wie der vorige behandelt.

Gewicht der Leber 245 g = Glykogen 1,506 g.

100 g Muskel = Glykogen 0,137 pCt.

IX. Versuch. 16. 12. 06. Hund von $6^1/_2$ kg Gewicht. Hungert 14 Tage; 4 g Phloridzin (subcutan) in 4 Tagen. 12 Stunden nach 400 g Fleisch getödtet.

Gewicht der Leber 270 g = 4,505 g Glykogen.

100 g Muskeln = 0,0515 pCt.

X. Versuch. 16. 12. 06. Hund von 7,3 kg Gewicht. Hungert 8 Tage und erhält während der letzten 3 Tage 4 g Phloridzin (subcutan). Wird 16 Stunden nach 400 g Fleisch getödtet.

Gewicht der Leber 208 g, enthält Glykogen in Spuren.

100 g Muskeln enthalten ebenfalls nur Spuren von Glykogen.

XI. Versuch. 21. 12. 06. Hund von $6^1/_2$ kg Gewicht. Hungert 10 Tage und erhält 3 g Phloridzin (subcutan) während der beiden letzten Tage. Wird 20 Stunden nach 400 g Fleisch getödtet.

Gewicht der Leber 350 g = 3,65 g Glykogen.

100 g Muskeln = 0,06 g Glykogen.

XII. Versuch. 10. 1. 07. Hund von 7 kg Gewicht. Behandelt wie der vorige.

Gewicht der Leber 270 g = 0,736 g Glykogen.

Aus diesen Versuchen folgt, dass in der That sich zwischen der 8. und 12. Stunde nach Fütterung mit Fleisch ein beträchtlicher Gehalt der Leber an Glykogen nachweisen lässt. Auch der Muskel enthält in dieser Periode und auch schon früher Glykogen. 16 Stunden nach der Fütterung fanden sich nur Spuren von Glykogen. In der zwanzigsten Stunde hatte der Glykogengehalt in einem Versuch wieder bedeutend abgenommen, in dem anderen fanden sich noch erhebliche Mengen Glykogen. Hält man die Ergebnisse dieser Versuche zusammen mit den Resultaten der Respirationsversuche am pankreaslosen Hund, am diabetischen und gesunden Menschen nach Eiweissfütterung, so bleibt keine andere Deutung, als die, dass in der That bei dem Abbau des Eiweisses Zucker entsteht.

V. Der respiratorische Quotient des arbeitenden diabetischen Hundes und die Oxydation des Zuckers beim pankreaslosen Hund.

Bei dem Hund, bei dem ich im Ruhezustande und bei Nüchternheit Respirationsversuche am Zuntz-Geppert'schen Apparat angestellt habe, fand ich als Mittelwerth einen Sauerstoffverbrauch pro Minute von 68,66 ccm und eine Kohlensäureabgabe von 48,67 ccm. Der respiratorische Quotient war 0,708. Als ich den Hund in der Tretbahn (ebenfalls bei Hunger) laufen liess, fand ich im Mittel von drei Versuchen einen Sauerstoffverbrauch von 620,83 ccm und eine Kohlensäureproduction von 519,84 ccm pro Minute, der respiratorische Quotient war 0,837. Der

Digitized by Google

O_2-Verbrauch ist also annähernd auf das 9 fache des Ruhewerthes gestiegen.

Es zeigt sich also hiermit, dass der arbeitende diabetische Hund seinen respiratorischen Quotienten in auffallender Weise erhöht. Dies kann entweder dadurch geschehen, dass er bei der Arbeit Säuren bildet, welche Kohlensäure aus Blut und Geweben austreiben oder dass Kohlenhydrate bei der Arbeit verbrannt werden. Im letzteren Falle müsste man annehmen, dass das Oxydationsvermögen des diabetischen Hundes für Zucker nicht vollständig erloschen ist und dass unter gewissen Bedingungen eine bestimmte Menge Kohlenhydrate für die jeweiligen Bedürfnisse des Organismus dienstbar gemacht werden kann. Es wäre dies eine Bestätigung der Versuche, welche ich durch Heinsheimer[1]) vor Kurzem am diabetischen Hunde ausführen liess, und welche zeigen sollten, dass zwar das Oxydationsvermögen für Zucker erhalten ist, dass aber selbst unter Umständen, wo die dringende Nothwendigkeit, den Zucker in die Oxydationen hereinzuziehen, für den Organismus vorhanden ist, dies nicht im vollsten Maasse geschieht. Heinsheimer ernährte seine Hunde mit reichlichen Mengen Fleisch, deren calorischer Werth jedoch nicht hinreichte zur Deckung der von den Thieren geleisteten Arbeit. Trotzdem gaben die Thiere grosse Zuckermengen noch im Harn ab, allerdings geringere als in der Ruhe. Damit war gezeigt, dass das Vermögen, das Zuckermolekül anzugreifen auch beim pankreaslosen Hund noch vorhanden ist, aber anscheinend in vermindertem Maasse.

Diese mangelhafte Verwerthung zeigt sich auch unter anderen Umständen, die mit der Muskelarbeit das gemeinsam haben, dass auch sie erhöhte functionelle Ansprüche an den Energieumsatz stellen. Ich habe einem hungernden pankreaslosen Hund im Zustand der chemischen und physikalischen Wärmeregulation je 50 g Traubenzucker verabfolgt, in der Erwartung, dass in der Kälte die Zuckerausscheidung sinken würde. Die näheren Versuchsbedingungen waren folgende: Ein 5 kg schweres Thier bekam bei einer Umgebungstemperatur von 28° 50 g Traubenzucker per os verabreicht. Das Thier, welches im Kasten des Zuntz'schen Respirationsapparates gehalten wurde, schied in 24 Stunden 46 g davon wieder im Harn aus. Ich bemerke, dass 4 Tage lang vor dem Versuchstage das Thier hungerte und im Mittel der drei letzten Tage 3 g Zucker im Harn ausschied. Es können also in maximo 7 g Zucker im Körper verbraucht worden sein. Dasselbe Thier erhielt am nächsten Tag bei einer Umgebungstemperatur von 6° gleichfalls 50 g Traubenzucker. Es schied jetzt davon in 24 Stunden 43 g wieder aus. Nach Abzug einer mittleren Normalausscheidung von 3 g hätte das Thier in maximo 10 g Zucker oxydirt. Der letzte Versuch ist nun aber angestellt in der Breite der chemischen Wärmeregulation, wo, wie wir seit den Untersuchungen Rubner's[2]) wissen, im wesentlichen die stickstofffreien Substanzen die nöthige Wärme zur Aufrechterhaltung der Eigentemperatur des Thieres liefern. Trotzdem hat, wie wir sehen, das Thier von dem ihm zur Verfügung

1) Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie. Bd. II. S. 670.

2) Der Energieverbrauch bei der Ernährung. 1902. S. 115 ff.

Digitized by Google

stehenden wärmeliefernden, eingeführten Material nur in ganz beschränktem Maasse Gebrauch machen können. Denn dass die geringen Mengen verschwundenen und höchstwahrscheinlich oxydirten Zuckers zur Befriedigung der durch die Kälteeinwirkung an die Wärmeproduction gesteigerten Mehranforderungen ungenügend waren, könnte unter anderem auch aus der Steigerung des Eiweissumsatzes an dem Tag der Kälteeinwirkung geschlossen werden. Dieselbe war von 2,76 am Vortage gestiegen auf 3,36 am ersten und 4,71 am zweiten Versuchstage. Eine kleine Tabelle wird diese Verhältnisse etwas übersichtlicher geben:

4. 7. 06	Hunger	2,76 g N	3 g Z
5. 7. 06	50 g Tr.-Z.	3,36 „ „	46,0 „ „
6. 7. 06	50 „ „	4,71 „ „	43,00 „ „

Ich bin mir wohl bewusst, dass das Absinken der Zuckerausscheidung im Kälteversuch und in den Arbeitsversuchen nicht ohne Weiteres die stattgefundene Verbrennung von Kohlehydrat beweist. Auf Grund meiner eigenen Beobachtungen muss man vielmehr in Erwägung ziehen, ob nicht auch hier eine Retention von Zucker vorliegt, wie in den von mir berichteten Fällen. Entscheidend für diese Frage könnte nur der Nachweis einer Verminderung des Blutzuckers sein. Es ist aber fraglich, ob sich so geringe Schwankungen, wie man sie unter diesen Bedingungen erwarten darf, im Blutzuckergehalt mit Sicherheit nachweisen lassen. In den Arbeitsversuchen von Heinsheimer ist die Verminderung des Zuckers so gross, dass sie nicht durch eine Retention hevorgerufen sein kann.

Sie dürfen deshalb als Beweis dafür dienen, dass auch beim pankreaslosen Hund das Vermögen, den Zucker bei dringendem Bedarf zu verbrennen, erhalten ist. Meine Versuche am diabetischen Menschen haben jedoch ergeben, dass der Angriff auf das Zuckermolekül beim Diabetiker in anderer Weise vor sich geht als beim Gesunden. Hier wird der N-freie Theil des Eiweisses sofort nach der Abspaltung oxydirt und erscheint als CO_2 in der Athemluft; beim Diabetiker lässt sich zunächst in den ersten Stunden sehr schön die Abspaltung des Zuckers aus dem Eiweiss an der Hand des respiratorischen Quotienten und der Zuckerausscheidung im Harn verfolgen. In den späteren Stunden (4.—8. Stunde) oxydirt aber auch er einen Teil dieses Zuckers, dessen C dann in der Athmung erscheint. Die Verbrennung des Kohlenhydratmoleküls ist somit beim Diabetiker verlangsamt.

VI. Die chemische Wärmeregulation des diabetischen Hundes und der Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Zuckerausscheidung.

Im III. Abschnitt dieser Abhandlung habe ich bereits eine Anzahl Versuche beschrieben, die in der Breite der chemischen Wärmeregulation angestellt sind. Nur einer davon ist im Hunger angestellt und ermöglicht einen Einblick in die einschlägigen Verhältnisse. Bei den übrigen spricht die Nahrungszufuhr mit, was unter den gegebenen Bedingungen die Deutung der Versuche wesentlich erschwert. (Ich werde auf sie an anderer Stelle zurückkommen.)

Digitized by Google

Die Wärmeproduction lässt sich nicht genau berechnen, da gerade in diesem Versuche der R.-Q. abnorm niedrig ist. Einen sicheren Einblick in die Verhältnisse der Wärmebildung würde nur die directe Calorimetrie erlauben.

Nach folgender Berechnung ergiebt sich ein annäherndes Bild des Umsatzes.

1,64 g N entsprechen 4,198 g C in der Respiration. 1,00 g Zucker im Harn 0,4 g C. Der gesammte C in der Respiration beträgt 10,18. Für Fett bleiben demnach 6,38 g C. Diese brauchen zur Oxydation 23,70 g O_2.

1,64 g N bedürfen zur völligen Oxydation 13,51 g O (1 g N = 8,24 g O_2). 0,4 g Zucker-Kohlenstoff brauchen 1,06 g O_2. Der Gesammtaufwand an O_2 beträgt 42,74 g. Für Fett würden 27,63 g übrig bleiben. Da der aus der Fettverbrennung stammende Kohlenstoff (6,38 g), welcher als Kohlensäure in der Athmung erschien, nur 23,70 g O_2 braucht, so ist ein Mehr von 3,93 g O_2 aufgenommen, das in den Ausscheidungen nicht erschien. Da eine Ablagerung von Glykogen unwahrscheinlich und die Bildung anderer O_2-reicher Substanzen ausser Zucker, z. B. Acetonkörpern in grösserer Menge, nicht nachweisbar war, so ist es möglich, dass die Differenz von 3,93 g O_2 als Zucker im Körper des Hundes retinirt wurde. Diese wären enthalten in etwa 7 g Zucker. Die Zurückhaltung dieser Menge von Zucker in dem 4,3 kg schweren Körper des Thieres wäre durchaus möglich. Unter der Annahme, dass der Körper aus etwa 60 pCt. Wasser besteht, würde der Gehalt an Blutzucker nur auf 0,33 pCt. steigen. Ich habe aber oben eine Beobachtung mitgetheilt, wo trotz eines Blutzuckergehaltes von 0,32 pCt. keine Glykosurie vorhanden war.

Zu der Berechnung des Umsatzes kommen demnach in Ansatz: 1,64 g N mit 43,5 Calorien, 6,38 C aus Fett mit 78,5 Cal. Davon sind in Abzug zu bringen 30 Cal. aus Zucker (1,0 g im Harn und 7 g retinirt). Die Gesammtwärmeproduction beträgt demnach 92 Calorien in 9 Stunden, in 24 Stunden 245 Calorien, pro Kilo Körpergewicht 57 Calorien.

Im Vergleich mit den bei mittleren oder hohen, wohl im Bereich der physikalischen Wärmeregulation erhaltenen Werthen ist diese Zahl nicht erhöht. Doch ist zu berücksichtigen, dass der Hund inzwischen auf fast den dritten Theil seines Gewichts abgefallen war, und dass die Möglichkeit besteht, dass in solchem extremen Zustande der Inanition die Wärmeproduction abgenommen hat.

Bemerkenswerth ist auch das Verhalten der Eiweisszersetzung in dieser Beobachtung. Auf das Kilo Körpergewicht entfallen 1,0 N in 24 Stunden, an der Gesammtwärmeproduction ist das Eiweiss mit circa 43 pCt. betheiligt. Beides sind ausserordentlich hohe Zahlen und nur erklärbar durch die hochgradige Inanition, in der sich der Hund befand.

Die übrigen Versuche, welche ich bei niedriger Temperatur angestellt habe, sind alle Fütterungsversuche. Die Wirkung der chemischen Wärmeregulation kommt unter diesen Umständen aber nicht immer zur

Digitized by Google

Geltung, da, wie Rubner festgestellt hat, Nahrungszufuhr die chemische Wärmeregulation compensiren kann.

Die letzten Versuche sind aber geeignet, Auskunft über den Einfluss der Temperatur auf die Grösse der Zuckerausscheidung beim pankreaslosen Hund zu geben.

Es ist schon lange bekannt, dass die Eigentemperatur diabetischer Menschen die Zuckerausscheidung unter Umständen wesentlich beeinflusst. Man hat sowohl beim diabetischen Menschen als auch beim pankreaslosen Hund und bei der Adrenalin-Glykosurie im Fieber die Zuckerausscheidung sinken gesehen.

Häufiger wurde jedoch das Gegentheil beobachtet, eine Vermehrung des Harnzuckers im Fieber. Ich habe hierfür eine Reihe von Beobachtungen vor längerer Zeit mitgetheilt[1]).

Neuerdings hat Lüthje[2]) Beobachtungen über den Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Zuckerausscheidung beim Menschen und pankreaslosen Hunde mitgetheilt, in denen er eine Vermehrung des Harnzuckers bei niedrigen Temperaturen, eine Verringerung bei hohen Temperaturen berichtet. Das Verhältniss von D : N stellt sich in diesen Beobachtungen so, dass es gross bei niedrigen, klein bei hohen Temperaturen war.

Die in folgender Tabelle mitgetheilten Beobachtungen lassen einen gesetzmässigen Einfluss der Aussentemperatur auf die Grösse der Zuckerausscheidung nicht erkennen. Wir beobachten einige Male bei hohen Temperaturen starke Zuckerausscheidung, bei niedrigen Temperaturen eine geringere. Auch die Relation D:N ist nicht constant in dem Sinne verändert, wie Lüthje angiebt.

	Nahrung	Temp.	N	Z	D : N	Dauer der Versuche
Hund I	Hunger	24,2	3,25	0	—	19 Stunden
	Hunger	8,5	1,64	1,0	0,6	9 „
	Hunger	24,0	3,6	6,00	1,59	24 „
	Hunger	9,5	2,93	3,2	1,09	24 „
	300 g Fleisch	25	9,0	22,3	2,49	9 „
	300 „ „	14	5,03	14,2	2,8	9½ „
Hund II	100 „ „	26	1,94	7,93	4,08	7 „
	100 „ „	13	1,64	11,00	6,7	6½ „
Hund III	400 „ „	26,5	12,49	23,0	1,8	21½ „
	400 „ „	9,5	12,71	33,0	2,59	22 „
	400 „ „	8,0	12,34	26,5	2,14	24 „
	200 „ „	26	7,37	18,0	2,4	24 „
	200 „ „	10	7,5	14,7	1,99	24 „
	50 „ Traubenzucker	28	3,36	46,0	—	24 „
	50 „ „	6	4,71	43,0	—	24 „

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. S. 402.

2) Verhdlg. des Congr. für innere Medicin. 1905 und Therapie der Gegenwart. 1905. S. 275.

Digitized by Google

Analoge Beobachtungen wie ich haben auch andere Autoren [Basch[1], Minkowski-Allard[2]), Falta[3])] mitgetheilt.

Die Differenzen in diesen Beobachtungen hat man mit der Annahme zu erklären gesucht, dass es sich in den Fällen von Lüthje um totale, in den anderen um partielle Pankreasexstirpation gehandelt habe, und der partielle Ausfall der Drüse noch die Möglichkeit der Oxydation von Zucker gegeben hätte. Nach meiner Ansicht liegt der springende Punkt nicht in der mehr oder weniger vollständigen Entfernung der Bauchspeicheldrüse, sondern darin, dass die Zuckerausscheidung ein schlechter Maassstab für die Grösse der Zuckerbildung im Diabetes ist. Ich habe im Verlauf dieser Abhandlung schon mehrfach darauf hingewiesen, dass Blutzuckergehalt und Menge des Zuckers im Harn keinesfalls parallel zu gehen brauchen, und das an einem drastischen Beispiel bewiesen. Auch aus alten und neuen Beobachtungen am diabetischen Menschen geht dies hervor. Will man deshalb die Frage nach dem Einfluss der Aussentemperatur auf die Störung im Diabetes entscheiden, so muss man, um Vergleichsmöglichkeiten zu haben, den Zuckergehalt des Blutes feststellen. Es ist möglich, dass sich dann eine Erhöhung des Blutzuckergehaltes in der Kälte herausstellt. Denn wir wissen, dass es in erster Linie die N-freien Stoffe sind, welche die vermehrte Wärmebildung bei chemischer Wärmeregulation bestreiten. Es ist dann natürlich auch möglich, dass beim diabetischen Hunde und Menschen wegen der mangelhaften Verarbeitung der Kohlenhydrate ein grosser Theil des (mehrgebildeten) circulirenden Zuckers im Harn erscheint. Wahrscheinlich trägt zur Vermehrung der Zuckerausscheidung in der Kälte auch der Umstand bei, dass bei der (reflectorischen) Blutüberfüllung des Splanchnikusgebietes die Durchströmung der Niere mit Blut besser wird und dadurch mehr Zucker die Niere passirt. Jedenfalls lässt sich die Frage über die Einwirkung von Kälte und Wärme auf die Zuckerbildung nur durch vergleichende Untersuchungen des Blutzuckergehaltes feststellen. Dabei muss bemerkt werden, dass die Uebertragung der für das normale Thier in dieser Beziehung, nach unseren Vorstellungen wahrscheinlichen und neuerdings auch im Experiment ermittelten Befunde von Lüthje, Embden und Liefmann[4]) auf das pankreaslose Thier und den diabetischen Menschen nicht ohne weiteres gestattet ist. Da die chemische Wärmeregulation die gleichen functionellen Ansprüche stellt wie die Muskelarbeit (s. meine Versuche in Abschnitt V), so müssen wir nach meinen Untersuchungen erwarten, dass auch hier von den im Blute circulirenden Zuckermengen ein gewisser Theil oxydirt wird. Dadurch werden die Verhältnisse weniger durchsichtig und selbst die Feststellung einer Verminderung oder Vermehrung des Blutzuckergehaltes beim pankreaslosen

1) Münchener med. Wochenschr. 1906.

2) Münchener med. Wochenschr. 1906 und Congress f. innere Medicin. 1907. (Minkowski).

3) Congress für innere Medizin. 1907.

4) Hofmeister's Beiträge. Bd. 10. S. 265.

Digitized by Google

Thier in der Kälte würde noch nicht im Stande sein, sichere Auskunft über die Mehrbildung von Zucker zu geben. Nur die gleichzeitige, fractionirte Untersuchung des Gaswechsels, wie ich sie für den Diabetiker nach Eiweissfütterung durchgeführt habe, könnte hier im Verein mit der Feststellung des Blutzuckergehaltes die Sachlage klären. (Solche Versuche sind im Gange.)

Dies wäre um so mehr erwünscht, als die angeschnittene Frage noch aus einem anderen Grunde von grosser Wichtigkeit ist. Lüthje hat angenommen, dass in der Kälte aus „wärmetechnischen" Gründen aus Eiweiss mehr Zucker gebildet wird als bei hohen Lufttemperaturen. und glaubte sich hierbei auf Versuche von Rubner stützen zu können, aus denen eine solche Mehrbildung von Zucker aus Eiweiss bei chemischer Wärmeregulation hervorgehen soll. Ich kann dieser Meinung von Lüthje nicht beipflichten. Der Unterschied in der energetischen Wirkung des zersetzten Eiweisses in der Breite der chemischen und physikalischen Wärmeregulation liegt nicht darin, dass bei ersterer aus Eiweiss mehr Zucker gebildet wird, sondern es handelt sich vielmehr darum, dass bei der chemischen Wärmeregulation das Eiweiss mit seinem ganzen Brennwerth zur isodynamen Vertretung von N-freien Substanzen befähigt ist, während für das Gebiet der physikalischen Wärmeregulation das Gesetz der Isodynamie, soweit das Eiweiss in Frage kommt, durchbrochen wird.[1]) Unter den letztgenannten Bedingungen sind nach Rubner nur ca. 69 pCt. der aus Eiweiss gebildeten Wärme zur Vertretung von N-freien Substanzen geeignet, ca. 31 pCt. gehen als überschüssige, energetisch nicht verwerthbare Wärme ab. Diese 31 pCt. werden von Rubner als diejenige Wärmemenge gedeutet, die aus der Spaltung des Eiweisses gebildet ist. Die energetisch zur Verwendung kommende Wärme kann nach Rubner[2]) bezogen werden auf die Verbrennung eines aus Eiweiss entstandenen Kohlenhydrates. Die auf diese Weise gebildete Wärme ist nach Rubner so gross, dass aus 1 g zersetzten N 4,97 g Zucker entstanden sein können. Unter den Verhältnissen der chemischen Wärmeregulation ändert sich nun weiter nichts, als dass auch die 31 pCt. (Spaltungs-) Wärme energetisch verwerthbar werden. Der aus dem Eiweiss entstehende, energieliefernde Kohlenhydratkomplex bleibt gleich gross. Es wird also in der Kälte nicht mehr Kohlenhydrat aus Eiweiss gebildet als bei Temperaturen in der Zone der physikalischen Regulation. Nur wenn mehr Eiweiss in der Kälte als in der Wärme zersetzt wird, können aus dem Eiweiss grössere Zuckermengen geliefert werden. Die vermehrte Wärmeproduction bei niedriger Umgebungstemperatur wird im Allgemeinen, wie aus zahlreichen Versuchen Rubner's hervorgeht, durch die Mehrzersetzung von N-freien Substanzen bestritten, wenngleich natürlich das Eiweiss auch unter bestimmten Bedingungen gleichfalls als

1) Rubner, Der Energieverbrauch bei der Ernährung. 1902.
2) Ibid. S. 383.

Digitized by Google

Kraftquelle dienen kann, und, wie meine Zuckerfütterungsversuche bei chemischer und physikalischer Wärmeregulation zeigen, thatsächlich auch dient. In den Versuchen von Lüthje ist eine wesentliche Vermehrung des Eiweissumsatzes in der Kälte nicht vorhanden gewesen. Der einzige Schluss, der sich aus den Versuchen von Lüthje — ihre Bestätigung in dem Sinne vorausgesetzt, dass es sich in der That um eine Mehrbildung von Zucker handelt — ziehen lässt, könnte deshalb nur der sein, dass eine neue Zuckerquelle unter der Einwirkung niedriger Temperatur in Kraft tritt. Diese neue Quelle könnte aber nur das Fett sein.

Digitized by Google

LV.

Ueber die Ausscheidung von Alanin durch den Harn.

Entgegnung
auf die gleichlautende Arbeit von Dr. Siegfried Oppenheimer[1]).

Von

Theodor Brugsch und **Rahel Hirsch.**

„Wenn es Brugsch und Hirsch bei Verabreichung von 10 g d-l-Alanin an eine gesunde Frau unter Versuchsbedingungen, die den unseren vollkommen ähnlich waren, nicht gelang, in nennenswerther Menge Alanin im Harn wiederzufinden, so war dies ohne Zweifel durch die Art, in der die Verfasser die Naphthalinsulfochloridmethode anwendeten, bedingt, genau so wie auch in früheren Alaninfütterungsversuchen von Rahel Hirsch allem Anscheine nach nicht ein differentes Verhalten der verschiedenen Versuchsthiere, sondern die in den einzelnen Versuchen differente Art des methodischen Vorgehens an den verschiedenen Versuchsergebnissen Schuld war."

Diesem Satz Oppenheimer's gegenüber müssen wir hervorheben, dass wir uns stets desselben methodischen Vorgehens bedienten, wie aus dem Passus hervorgeht: und da die Versuche unter identischen Bedingungen und bei gleicher Technik der chemischen Analysirung angestellt sind, so sind unsere Resultate eindeutig. In der Annahme, dass Oppenheimer unsere Arbeit gelesen hat, müssen wir daher annehmen, dass seinem Gedankengange ein logischer Fehler unterlaufen ist; Oppenheimer meint nämlich, deshalb, weil er bei einer gesunden Frau nach Darreichung von 10 g i. Alanin 2,65 Naphthalinsulfoalanin erhalten hat, während wir bei der Hungerfrau ca. 3 g gefunden haben, so beweise dies, dass zwischen dem wohlgenährten Menschen und einer Hungerkünstlerin in der Ausscheidung des Alanins durch den Harn kein grosser Unterschied bestehe. Dass wir bei einer gesunden Frau so gut wie nichts finden, daran soll, wie oben dargelegt, unsere Technik Schuld sein. Mit genau derselben Technik führten wir aber, wie ausdrücklich betont worden ist, den Versuch an der Hungerkünstlerin aus! Oppenheimer wäre daher logischer Weise nur zu dem einen Schlusse berechtigt gewesen, dass er mit seiner so viel besseren (? ?) Technik an der Hungerkünstlerin wahrscheinlich entsprechend mehr Alanin gefunden hätte. Das wäre logisch gewesen, hätte allerdings gerade zu umgekehrtem Schlusse seiner Arbeit führen müssen.

Indessen bei einiger Zurückhaltung hätte Oppenheimer unter Berücksichtigung der Litteratur vielleicht ein weniger absprechendes, dafür aber auch richtigeres Urtheil gefällt.

So schreiben Bergell und Blumenthal[2]): „Wir haben häufig beim Menschen 10—15 g inactives und zuweilen auch actives (bis 9 g) Alanin verfüttert und darauf den Harn der Naphthalinsulfochloridreaction unterworfen. Hierbei zeigt sich zunächst, dass beim Gesunden eine grössere Menge des Derivates der Aminosäuren nicht erhältlich ist[3]).

1) Hofmeister's Beiträge X. 7. u. 8. Heft, 273.

2) Zeitschrift für exp. Path. u. Therapie. Bd. II. 413 (1905).

3) Wie uns die genannten Verfasser persönlich mittheilen, würden ihnen Mengen ausgeschiedener Aminosäuren, wie die von Plaut u. Reese u. Oppenheimer

Digitized by Google

Ebenso haben wir bei einem Patienten im agonalen Zustand durch Verfütterung, sowie durch Injection keine grössere Menge der Aminosäure antreffen können. Ferner wurden mit gleichem Resultate untersucht zwei Diabetiker, welche noch eine gewisse Toleranz zeigten."

So hat ferner Wohlgemuth[1]) bei einem Gichtiker 35 g racemisches Alanin verfüttert und nur 1,8 g reines β-Naphthalinsulfoalanin im Harne wiedergefunden. Neuerdings verfütterten Brugsch und Schittenhelm[2]) zwei Gichtikern je 15 g i. Alanin und erhielten in dem einen Falle 1,4 g β-Naphthalinsulfoalanin, in dem anderen Falle nur 0,9 g β-Naphthalinsulfoalanin wieder. Weiterhin gaben Brugsch und Schittenhelm einem Gesunden (Erysipelreconvalescenten) an einem Tage 35 g racemisches Alanin in wässeriger Lösung zu trinken; erhalten wurden aus dem Urine 1,6 g β-Naphthalinsulfoalanin. In den beiden ersten Fällen wurden zur Controlle von den genannten Autoren noch die Phosphorwolframssäurefällungsmethode der sogenannten Aminosäurefraction angewandt, welche ergab, dass in dem zweiten Falle von 2,46 g eingeführten Alanin-N höchstens 0,1 g als solcher wieder ausgeschieden sein konnte, von denen aber 0,063 g N als Naphthalinsulfoverbindung isolirt wurde.

Brugsch und Schittenhelm kommen daher zu folgendem Resultate:

„Auffallend ist für den Gesunden und den Gichtkranken die Beobachtung, dass auch die körperfremde Componente des racemischen Alanins, des l-Alanins, in grossem Umfange zur Umsetzung gelangt. Unsere Erfahrungen stehen darin in Missklang mit den Resultaten von Embden, welcher einmal 11,4 pCt., das andere Mal sogar 12,7 pCt. des verfütterten Alanins beim normalen Menschen aus dem Urin wiedererhielt. Ob das Bestehen so grosser individueller Schwankungen bei Verwerthung des l-Alanins oder methodische Differenzen zur Erklärung der verschiedenartigen Resultate herangezogen werden müssen, ist erst noch aufzuklären. Wir haben jedenfalls in keinem Falle eine derart schlechte Umsetzung des l-Alanin beim Menschen gefunden, wie Embden, obwohl wir noch mehr Versuche, wie die oben beschriebenen nach dieser Richtung unternommen haben."

Inzwischen sind in der Oppenheimer'schen Arbeit durch Reindarstellung der Naphthalinsulfoproducte die Werthe gegenüber den von Plaut und Reese angegebenen, die die Rohproducte gewogen hatten, zusammengeschrumpft.

Jedenfalls aber ist durch die erneuten Versuche von Oppenheimer keineswegs erwiesen, dass die Assimilationsgrenze für d-l-Alanin im Hungerzustande die gleiche ist, wie im normalen Ernährungszustande. Hirsch hat die von ihr publicirten Versuche[3]) wiederholt nachgeprüft und dabei wiederholt bestätigen können, dass — mit derselben angewandten Methodik — die Assimilationsgrenze für d-l-Alanin bei dem gleichen Thiere (Hund) im Hungerzustande weit niedriger lag als bei dem gleichen normal gefütterten Thiere. Wenn nun auch der einzelne Versuch bei der Hungerkünstlerin diese Frage für den Menschen selbstverständlich nicht zu entscheiden vermag, so deutet der beim Thiere wiederholt erhobene Befund immerhin darauf hin, dass diese Verschiebung der Assimilationsgrenze etwas für den Hungerzustand generelleres zu sein scheint. Oppenheimer's Versuche beweisen in dieser Hinsicht gar nichts.

---

angegebenen, auch mit der von ihnen angewandten Methodik, keinesfalls entgangen sein, falls solche Quantitäten im Urine aufgetreten wären.

1) Biochem. Zeitschrift Bd. I.

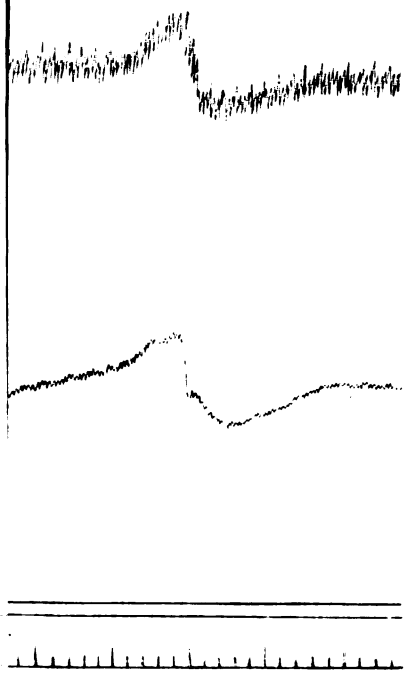
2) Zeitschrift f. exp. Path. u. Therapie. Bd. IV. H. 2.

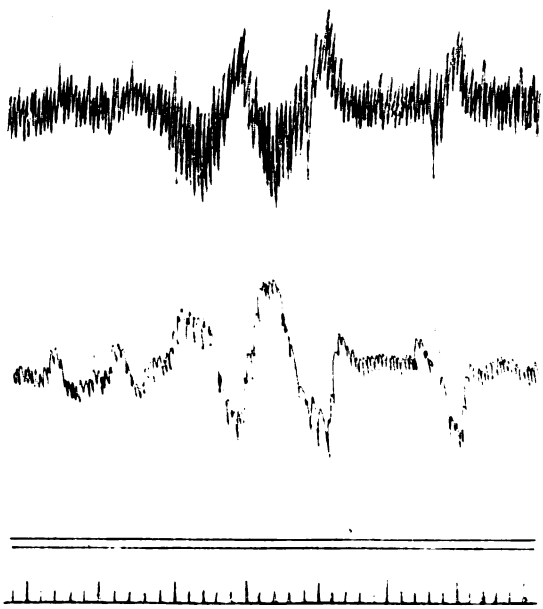
3) Zeitschrift f. exp. Path. u. Therapie. Bd. I. 141. (1905).

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

Digitized by Google

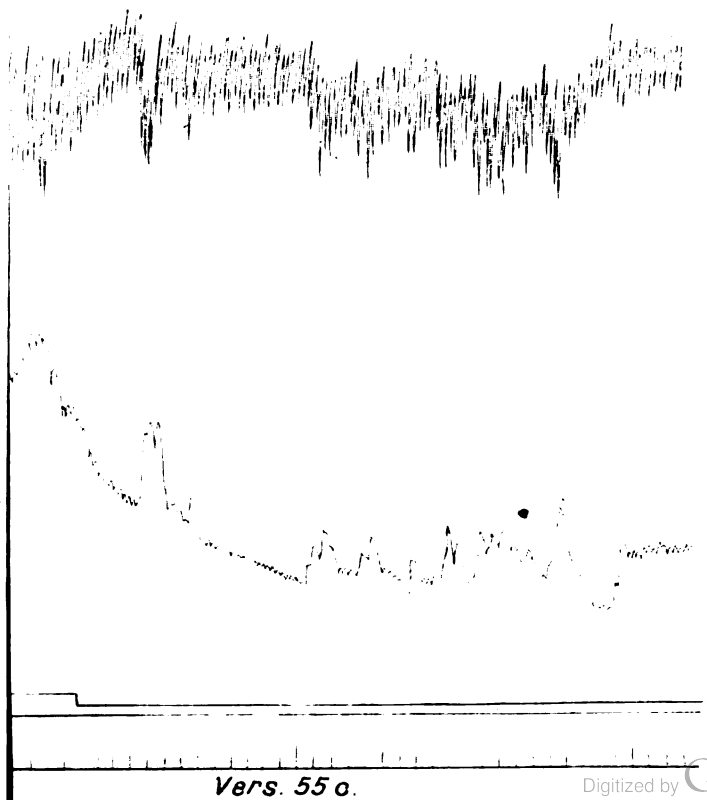
Fig. III.





ng (mit 5ccm Toxin in 3 Dosen)
ch.

Vers. 57 b.
Cardiale Blutdruckwellen.



Vers. 55 a.

5ccm Toxin in die vena jugularis. Cardiale Druckschwankungen.

Digitized by Google

Ebenso haben wir bei einem Patienten im agonalen Zustand durch Verfütterung, sowie durch Injection keine grössere Menge der Aminosäure antreffen können. Ferner wurden mit gleichem Resultate untersucht zwei Diabetiker, welche noch eine gewisse Toleranz zeigten."

So hat ferner Wohlgemuth[1]) bei einem Gichtiker 35 g racemisches Alanin verfüttert und nur 1,8 g reines β-Naphthalinsulfoalanin im Harne wiedergefunden. Neuerdings verfütterten Brugsch und Schittenhelm[2]) zwei Gichtikern je 15 g i. Alanin und erhielten in dem einen Falle 1,4 g β-Naphthalinsulfoalanin, in dem anderen Falle nur 0,9 g β-Naphthalinsulfoalanin wieder. Weiterhin gaben Brugsch und Schittenhelm einem Gesunden (Erysipelreconvalescenten) an einem Tage 35 g racemisches Alanin in wässeriger Lösung zu trinken; erhalten wurden aus dem Urine 1,6 g β-Naphthalinsulfoalanin. In den beiden ersten Fällen wurden zur Controlle von den genannten Autoren noch die Phosphorwolframssäurefällungsmethode der sogenannten Aminosäurefraction angewandt, welche ergab, dass in dem zweiten Falle von 2,46 g eingeführten Alanin-N höchstens 0,1 g als solcher wieder ausgeschieden sein konnte, von denen aber 0,063 g N als Naphthalinsulfoverbindung isolirt wurde.

Brugsch und Schittenhelm kommen daher zu folgendem Resultate;

„Auffallend ist für den Gesunden und den Gichtkranken die Beobachtung, dass auch die körperfremde Componente des racemischen Alanins, des l-Alanins, in grossem Umfange zur Umsetzung gelangt. Unsere Erfahrungen stehen darin in Missklang mit den Resultaten von Embden, welcher einmal 11,4 pCt., das andere Mal sogar 12,7 pCt. des verfütterten Alanins beim normalen Menschen aus dem Urin wiedererhielt. Ob das Bestehen so grosser individueller Schwankungen bei Verwerthung des l-Alanins oder methodische Differenzen zur Erklärung der verschiedenartigen Resultate herangezogen werden müssen, ist erst noch aufzuklären. Wir haben jedenfalls in keinem Falle eine derart schlechte Umsetzung des l-Alanin beim Menschen gefunden, wie Embden, obwohl wir noch mehr Versuche, wie die oben beschriebenen nach dieser Richtung unternommen haben."

Inzwischen sind in der Oppenheimer'schen Arbeit durch Reindarstellung der Naphthalinsulfoproducte die Werthe gegenüber den von Plaut und Reese angegebenen, die die Rohproducte gewogen hatten, zusammengeschrumpft.

Jedenfalls aber ist durch die erneuten Versuche von Oppenheimer keineswegs erwiesen, dass die Assimilationsgrenze für d-l-Alanin im Hungerzustande die gleiche ist, wie im normalen Ernährungszustande. Hirsch hat die von ihr publicirten Versuche[3]) wiederholt nachgeprüft und dabei wiederholt bestätigen können, dass — mit derselben angewandten Methodik — die Assimilationsgrenze für d-l-Alanin bei den gleichen Thiere (Hund) im Hungerzustande weit niedriger lag als bei dem gleichen normal gefütterten Thiere. Wenn nun auch der einzelne Versuch bei der Hungerkünstlerin diese Frage für den Menschen selbstverständlich nicht zu entscheiden vermag, so deutet der beim Thiere wiederholt erhobene Befund immerhin darauf hin, dass diese Verschiebung der Assimilationsgrenze etwas für den Hungerzustand generelleres zu sein scheint. Oppenheimer's Versuche beweisen in dieser Hinsicht gar nichts.

---

angegebenen, auch mit der von ihnen angewandten Methodik, keinesfalls entgangen sein, falls solche Quantitäten im Urine aufgetreten wären.

1) Biochem. Zeitschrift Bd. I.

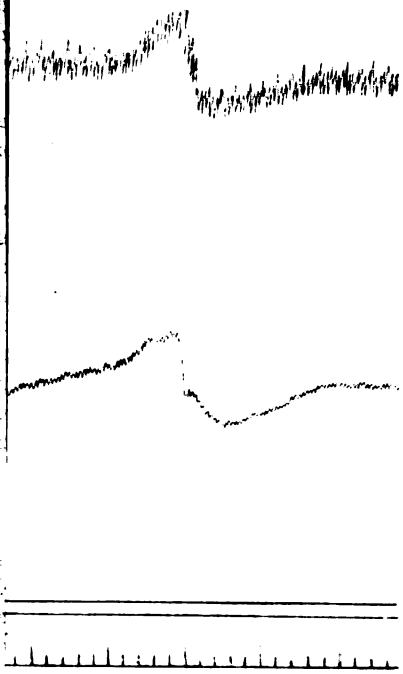
2) Zeitschrift f. exp. Path. u. Therapie. Bd. IV. H. 2.

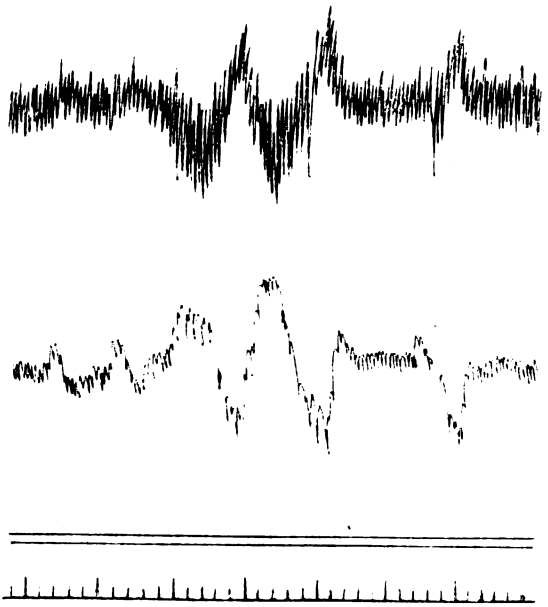
3) Zeitschrift f. exp. Path. u. Therapie. Bd. I. 141. (1905).

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

Digitized by Google

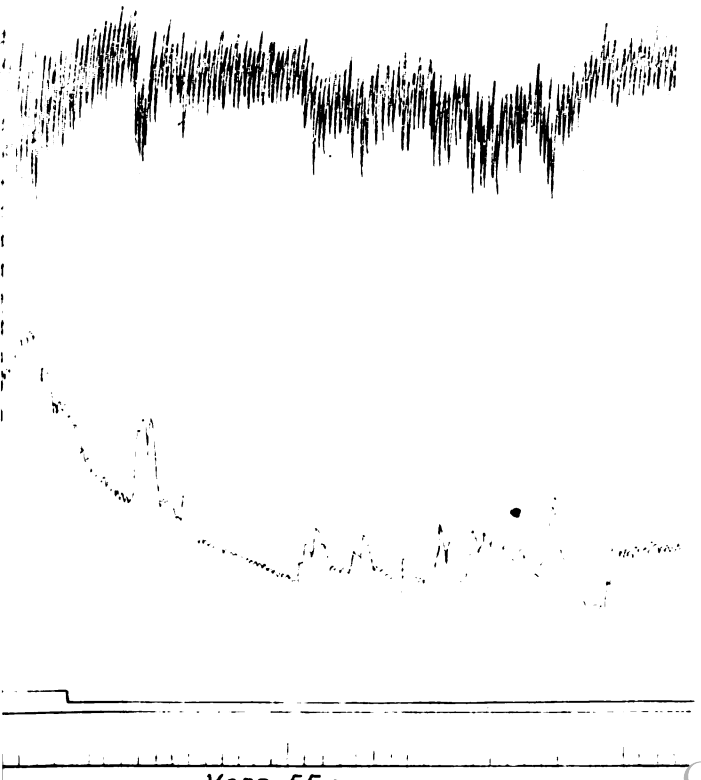
Fig. III.





ng (mit 5 ccm Toxin in 3 Dosen)
ch.

Vers. 57 b.
Cardiale Blutdruckwellen.



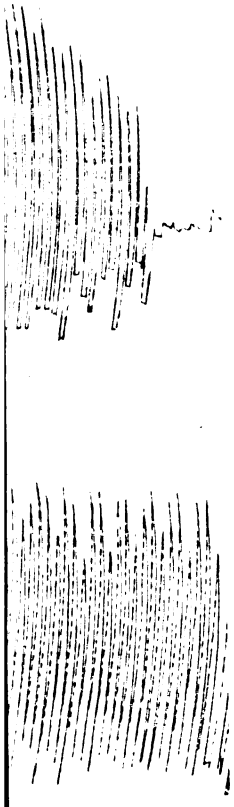
Vers. 55 a.
5 ccm Toxin in die vena jugularis. Cardiale Druckschwankungen.

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

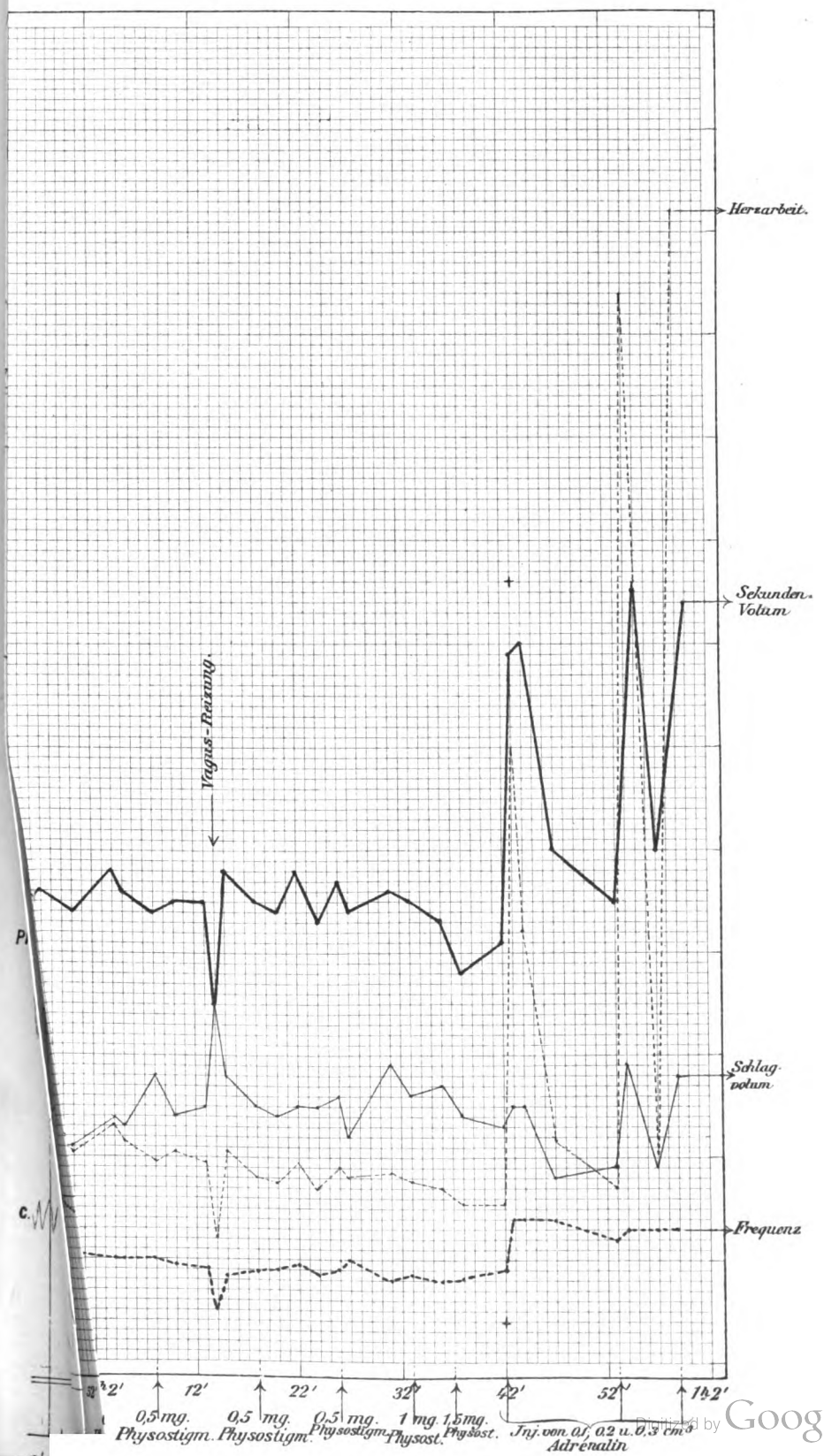
Digitized by Google



Digitized by Google

Digitized by Google

Fig. VII.

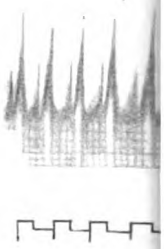


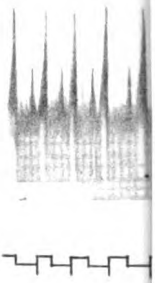
Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

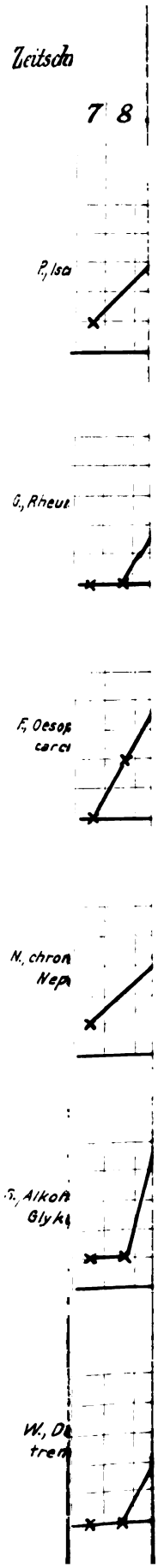
Digitized by Google





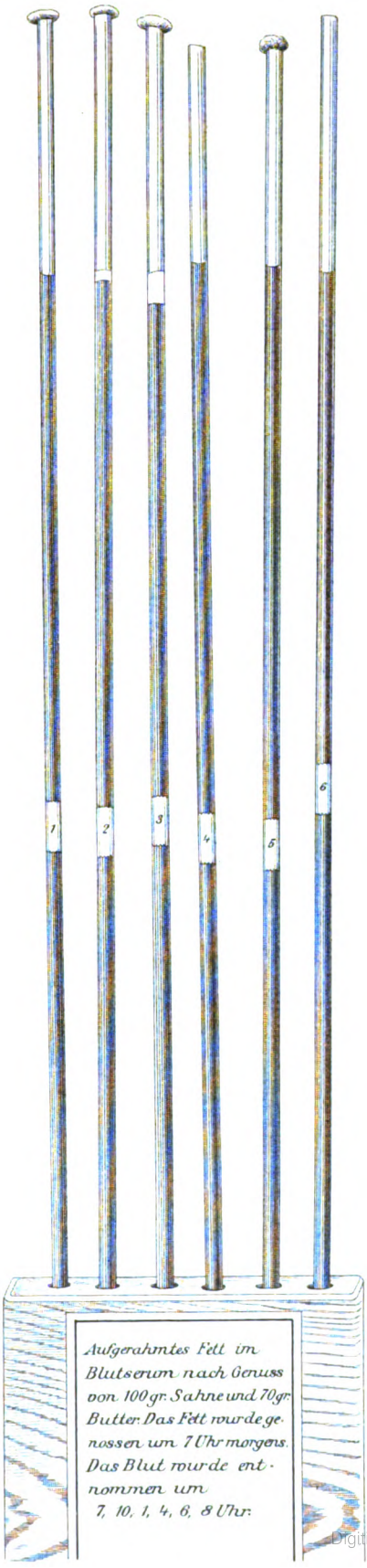
Digitized by Google

Digitized by Google



Digitized by Google

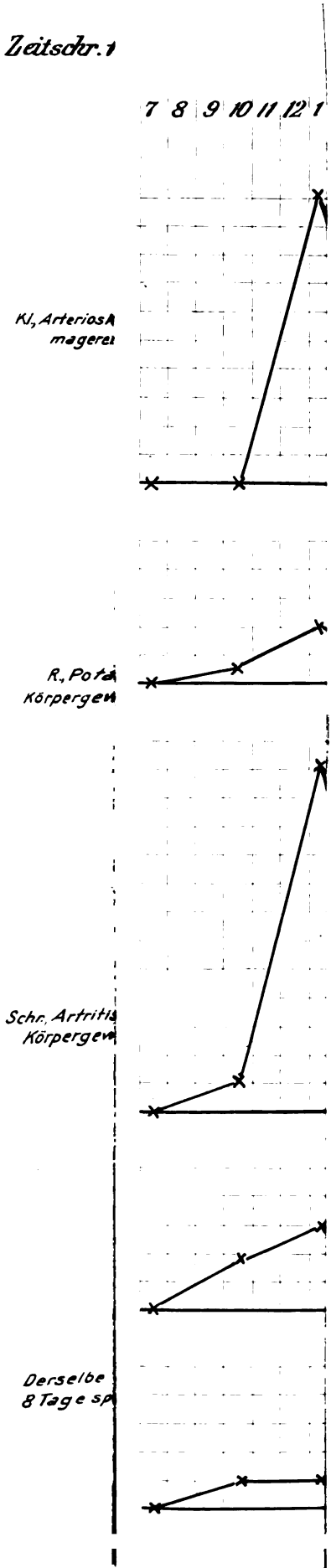
Digitized by Google



Digitized by Google

F. Lange Lith. Inst. Berlin.

Digitized by Google



Digitized by Google

Digitized by Google

1

2

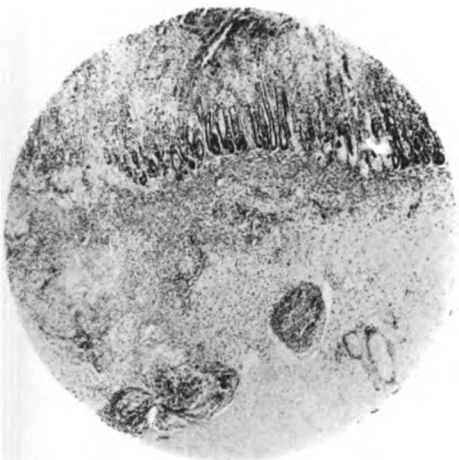
3

4

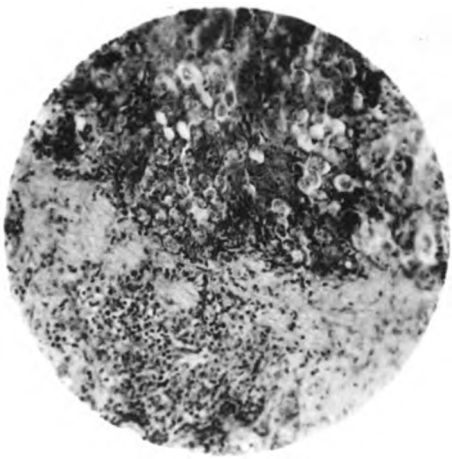
Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W. 35

Digitized by Google

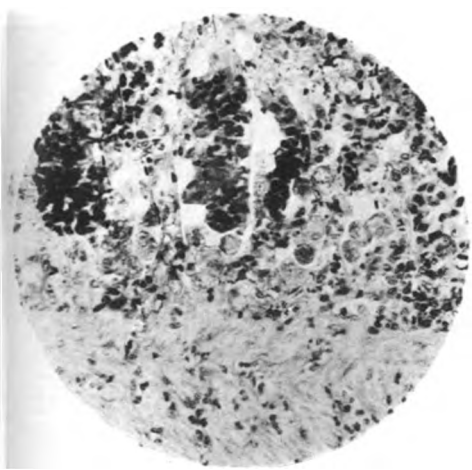
Digitized by Google



5



6



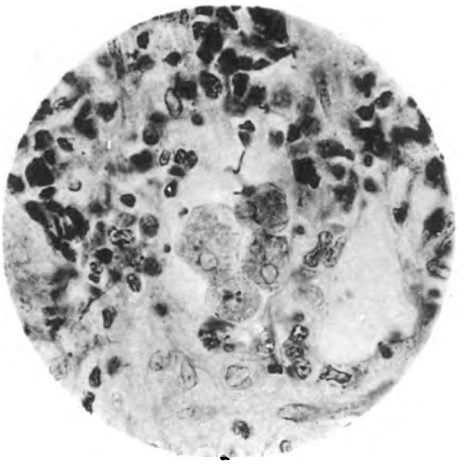
7

8

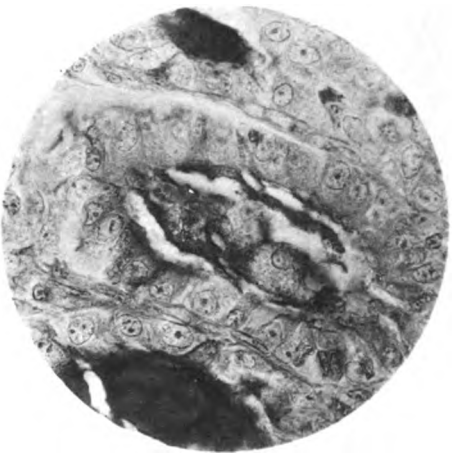
Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W. 35.

Digitized by Google

Digitized by Google

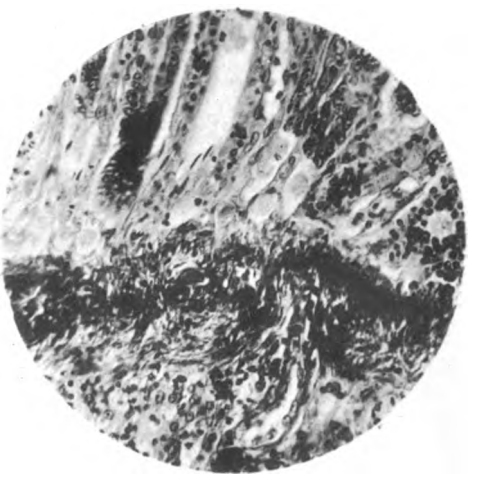


9



10

11

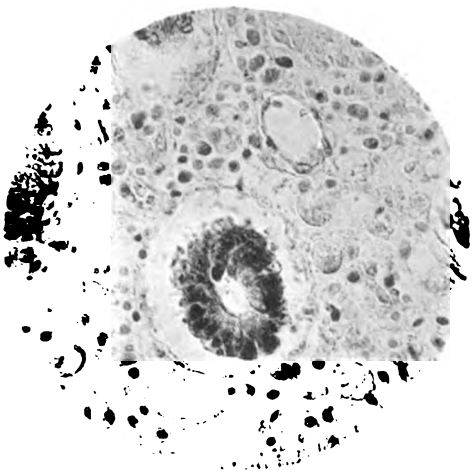


12

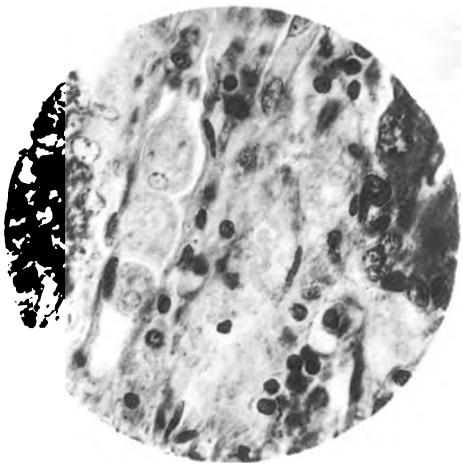
Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W 35.

Digitized by Google

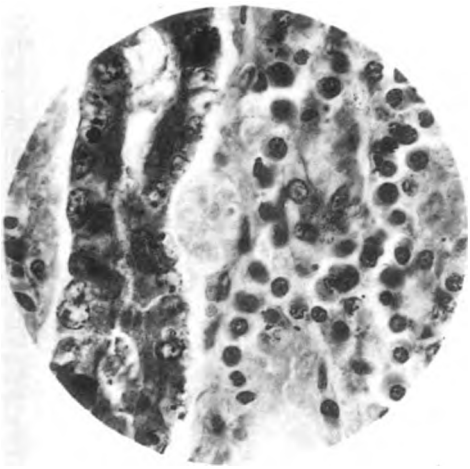
Digitized by Google



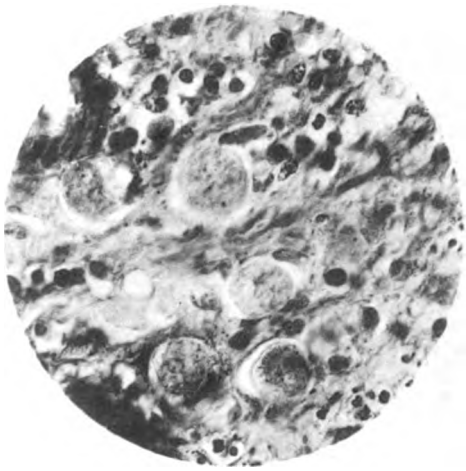
13



14



15



16

Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W 35.

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

DATE DUE SLIP
UNIVERSITY OF CALIFORNIA MEDICAL SCHOOL LIBRARY

THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE
STAMPED BELOW

2m-11,'29

Digitized by Google

v.4
1907

Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.

23660

23660

Digitized by Google

Digitized by Google